



<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 277/64, A61K 31/425, C07D 235/14, 409/06, 209/14, 495/04</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/37075</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. August 1998 (27.08.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/00865  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 16. Februar 1998 (16.02.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 06 229.6      18. Februar 1997 (18.02.97)      DE 197 51 939.3      24. November 1997 (24.11.97)      DE  <b>(71) Anmelder:</b> BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> HAUEL, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). RIES, Uwe; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE). STASSEN, Jean, Marie; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> DISUBSTITUTED BICYCLIC HETEROCYCLES, THEIR PRODUCTION AND USE AS MEDICAMENTS		
<b>(54) Bezeichnung:</b> DISUBSTITUIERTE BICYCLISCHE HETEROCYCLen, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL		
<b>(57) Abstract</b>  The invention relates to new disubstituted bicyclic heterocycles of the general formula (I): R <sub>a</sub> -A-Het-B-Ar-E, in which A, B, Ar, Het and R <sub>a</sub> are defined as in claim 1. The invention also relates to their tautomers, their stereoisomers, their mixtures, and their salts, which have valuable properties. The compounds of the above general formula (I), in which E is a cyano group, thus represent valuable intermediate products for the production of the other compounds of the general formula (I). Furthermore, the compounds of the above general formula (I), in which E stands for a R <sub>b</sub> NH-C(=NH)-group, have valuable pharmacological properties, in particular in inhibiting thrombin and prolonging thrombin time.		
<b>(57) Zusammenfassung</b>  Die vorliegenden Erfindung betrifft neue disubstituierte bicyclische Heterocyclusen der allgemeinen Formel (I): R <sub>a</sub> -A-Het-B-Ar-E, in der A, B, Ar, Het und R <sub>a</sub> wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen E eine R <sub>b</sub> NH-C(=NH)-Gruppe darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

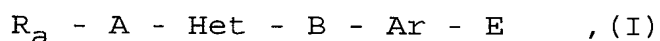
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidshjan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		
<b>EE</b>	Estland						

Disubstituierte bicyclische Heterocyclen, ihre Herstellung und  
ihre Verwendung als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine  $R_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A eine mit dem Benzo-, Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino-, Pyridazino- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest  $R_1$  enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe darstellt,

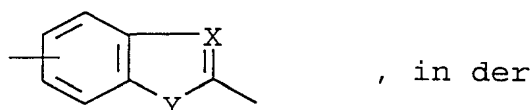
E eine Cyano- oder R<sub>b</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



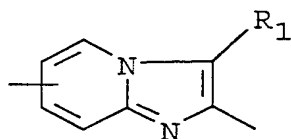
X ein Stickstoffatom und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtanguläre Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

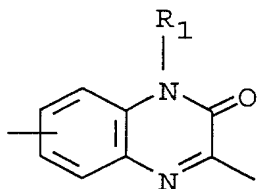
oder X eine gegebenenfalls durch den Rest  $R_1$  substituierte Methingruppe, wobei  $R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

Y ein gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

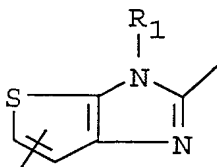
oder Het eine Gruppe der Formeln



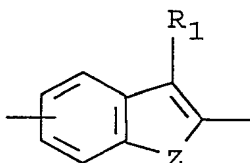
,



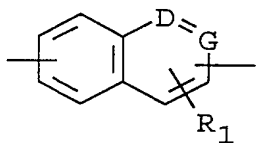
,



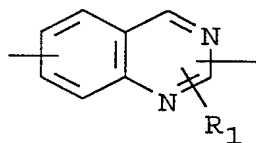
,



,



oder



, wobei

$R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder G ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder G eine Methingruppe darstellen,

und  $R_a$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Trifluorsulfonylamino-, Trifluorsulfonylaminocarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperidinygruppe und

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, eine  $C_{3-6}$ -Alkenyl- oder  $C_{3-6}$ -Alkynylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der  $R_2NR_3$ -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

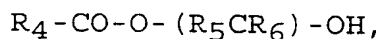
durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Thienyl- oder oder Imidazolylgruppe oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, die einen in-vivo abspaltbaren Rest enthalten, stellen somit sogenannte Prodrugs und Verbindungen der allgemeinen Formel I, die zwei in-vivo abspaltbare Reste enthalten, sogenannte Doppel-Prodrugs dar.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert

sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

$R_4$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

$R_5$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_6$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe, z.B. die Benzoyl-, p-Ethyl-benzoyl-, p-Isopropyl-benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentyloxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl- oder  $R_4CO-O-(R_5CR_6)-O-CO$ -Gruppe, in der  $R_4$  bis  $R_6$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen.

Als bevorzugte Prodrugs-Reste für eine Carboxygruppe kommt eine  $C_{1-6}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycar-



bonyl-, n-Propyloxy-carbonyl-, Isopropyloxy-carbonyl-, n-Butyloxy-carbonyl-, n-Pentyloxy-carbonyl-, n-Hexyloxy-carbonyl- oder Cyclohexyloxy-carbonylgruppe oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonylgruppe und

für eine Imino- oder Aminogruppe eine C<sub>1-9</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxy-carbonyl-, n-Propyloxy-carbonyl-, Isopropyloxy-carbonyl-, n-Butyloxy-carbonyl-, n-Pentyloxy-carbonyl-, n-Hexyloxy-carbonyl-, Cyclohexyloxy-carbonyl-, n-Heptyloxy-carbonyl-, n-Octyloxy-carbonyl- oder n-Nonyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyl-oxy-carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Phenyl-carbonylgruppe wie die Benzoyl- oder 4-Ethyl-benzoylgruppe, eine Pyridinoylgruppe wie die Nicotinoylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-n-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-carbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-3</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die 2-Methylsulfonylethoxy-carbonyl- oder 2-(2-Ethoxy)-ethoxy-carbonylgruppe in Betracht.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.-Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine mit dem Benzo-, Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino-, Pyridazino- oder Thieneteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest R<sub>1</sub> enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellt,

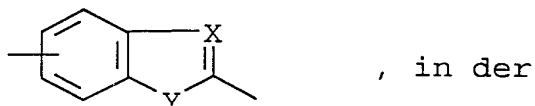
E eine  $R_DNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

$R_D$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



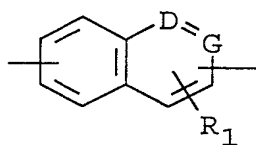
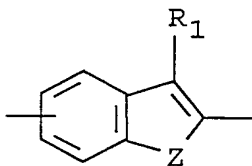
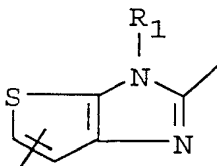
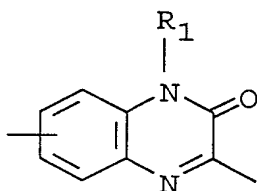
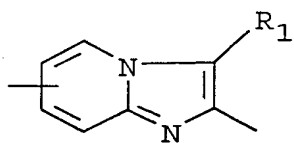
X ein Stickstoffatom und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtangulare Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

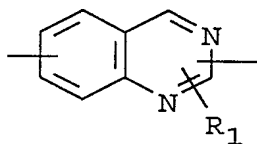
oder X eine gegebenenfalls durch den Rest  $R_1$  substituierte Methingruppe, wobei  $R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

Y ein gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln



oder



, wobei

$R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder G ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder G eine Methingruppe darstellen,

und  $R_a$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Trifluorsulfonylamino-, Trifluorsulfonylaminocarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperidinygruppe und

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, eine  $C_{3-6}$ -Alkenyl- oder Alkynylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der  $R_2NR_3$ -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyrazolyl-, Pyrrolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Imidazolyl- oder Piperidinygruppe oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, insbesondere diejenigen Verbindungen in denen

Het eine der vorstehend erwähnten Benzimidazolylen-, Benzthiazolylen-, Benzoxazolylen-, Indolylen-, Chinazolinyl-, Chinoxazolinonylen-, Imidazo[4,5-b]pyridinylen-, Imidazo[1,2-a]pyridinylen-, Thiazolo[5,4-b]pyridinylen- oder Thieno[2,3-d]imidazolylengruppen darstellt,

deren Tautomere, deren Prodrugs, deren Doppelprodrugs, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine mit dem Benzo-, Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino-, Pyridazino- oder Thieneteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest R<sub>1</sub> enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt,

E eine R<sub>D</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R<sub>D</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C<sub>1-9</sub>-Alkoxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, p-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-benzoyl- oder Pyridinoylgruppe, wobei der Ethoxyteil in 2-Stellung der vorstehend erwähnten

C<sub>1-9</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-sulfonyl- oder 2-(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-ethylgruppe substituiert sein kann, darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine Methyl Ethyl- oder Methoxygruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-benzimidazolylen-, 1-Cyclopropyl-2,5-benzimidazolylen-, 2,5-Benzthiazolylen-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-indolylen-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-imidazo[4,5-b]pyridinylen-, 3-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,7-imidazo[1,2-a]pyridinylen- oder 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-thieno[2,3-d]imidazolylengruppe und

R<sub>a</sub> eine R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-Gruppe, in der

R<sub>2</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-aminocarbonyl- oder 1H-Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende α-Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann,

R<sub>3</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine Propargylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrazolyl-, Pyridazolyl- oder Pyridinylgruppe oder

$R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine mit dem Benzo-, Pyrido- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest  $R_1$  enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine  $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

E eine  $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-,  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Benzoyl-, p- $C_{1-3}$ -Alkyl-benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, wobei der Ethoxyteil in 2-Stellung der vorstehend erwähnten  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonylgruppe zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- oder 2-( $C_{1-3}$ -Alkoxy)-ethylgruppe substituiert sein kann, darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine Methyl-, Ethyl- oder Methoxygruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen 1-Methyl-2,5-benzimidazolylen-, 1-Cyclopropyl-2,5-benzimidazolylen-, 2,5-Benzthiazolylen-, 1-Methyl-2,5-indolylen-, 1-Methyl-2,5-imidazo[4,5-b]pyridinylen-, 3-Methyl-

2,7-imidazo[1,2-a]pyridinylen- oder 1-Methyl-2,5-thieno[2,3-d]-imidazolylengruppe und

$R_a$  eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Methylsulfonylamino-carbonyl- oder 1H-Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

$R_3$  eine Propargylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der  $R_2NR_3$ -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Pyridinylgruppe darstellen,

insbesondere diejenigen, in denen

A eine mit dem Benzo- oder Thieneteil des Restes Het verknüpfte Carbonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch eine  $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

E eine  $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der



$R_D$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-,  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Benzoyl-,  $p$ - $C_{1-3}$ -Alkyl-benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, wobei der Ethoxyteil in 2-Stellung der vorstehend erwähnten  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonylgruppe zusätzlich durch eine Methylsulfonyl- oder 2-Ethoxy-ethylgruppe substituiert sein kann, darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen 1-Methyl-2,5-benzimidazolylen-, 2,5-Benzthiazolylen-, 1-Methyl-2,5-indolylen- oder 1-Methyl-2,5-thieno[2,3-d]imidazolylengruppe und

$R_A$  eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Methylsulfonylamino-carbonyl- oder 1H-Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

$R_3$  eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe oder eine 2-Pyridinylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien als besonders bevorzugte Verbindungen folgende erwähnt:

- (a) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid,
- (b) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (c) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (d) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,
- (e) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (f) 1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (g) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (h) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (i) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (j) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid,
- (k) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid,
- (l) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(m) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid,

(n) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(o) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[(N-hydroxycarbonylethyl-N-methyl)-2-aminoethyl]-amid,

(p) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(q) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(r) 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(s) 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(t) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid und

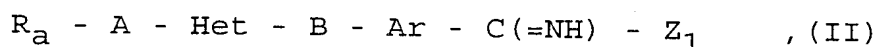
(u) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

deren Tautomere, deren Prodrugs, deren Doppelprodrugs, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine  $R_b\text{NH-C(=NH)}$ -Gruppe bedeutet, in der  $R_b$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar, Het und  $R_a$  wie eingangs definiert sind und  $Z_1$  eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_b'$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt.

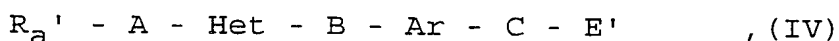
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt, mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch

Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogenid.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_a$ -A-Gruppe und E mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder die  $R_a$ -A-Gruppe wie eingangs erwähnt definiert ist und E eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt oder die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar und Het wie eingangs definiert sind und die  $R_a'$ -A-Gruppe und E' die für die  $R_a$ -A-Gruppe und E eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die  $R_a'$ -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die  $R_a'$ -A-Gruppe die für die  $R_a$ -A-Gruppe eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder die  $R_a'$ -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der die  $R_a$ -A-Gruppe und E mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie eingangs definiert ist oder die  $R_a$ -A-Gruppe die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist und E eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt oder die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^\circ C$ , z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält die  $R_a'$ -A-Gruppe und/oder E' in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxy-carbonylgruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^\circ\text{C}$ , z.B. bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $60^\circ\text{C}$ , oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen  $40$  und  $120^\circ\text{C}$ , abgespalten werden.

Enthält die  $R_a'$ -A-Gruppe und/oder E' in einer Verbindung der Formel IV beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $50^\circ\text{C}$ , z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von  $1$  bis  $5$  bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_a$ -A-Gruppe eine der bei der Definition der  $R_a$ -A-Gruppe eingangs erwähnten Estergruppen enthält:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, E, Ar und Het wie eingangs definiert sind und

$R_a''$ -A-Gruppe die für die  $R_a$ -A-Gruppe eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß die  $R_a''$ -A-Gruppe eine Car-

boxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_7$  der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der  $\text{R}_6\text{-CO-O-(R}_5\text{CR}_6\text{)}$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_8$  der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der  $\text{R}_6\text{-CO-O-(R}_5\text{CR}_6\text{)}$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe und

$\text{Z}_2$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel VI wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Alkohol der allgemeinen Formel VI, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylamino-pyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0

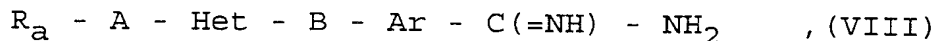


und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>b</sub> einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub>, A, Het, B und Ar wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>5</sub> einen in vivo abspaltbaren Rest und

Z<sub>2</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeuten.

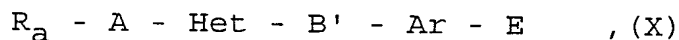
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen

Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX, in der Z<sub>2</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, E, Ar, Het und R<sub>a</sub> wie eingangs definiert sind und B' eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, darstellt.

Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Eisessig, Eisessig/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, und je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder

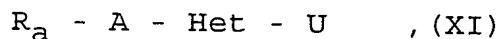
Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wäßriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Jodbenzodichlorid in wäßrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wäßrigem Ethanol hydrolysiert.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C. So erhält man beispielsweise bei der Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfenylverbindung vorzugsweise in Methylenchlorid durch Behandlung mit einer entsprechenden Menge von m-Chlorperbenzoesäure bei Temperaturen zwischen 20°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches eine entsprechende Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I, welche noch eine geringe Menge an der entsprechenden Sulfinylverbindung enthalten kann.

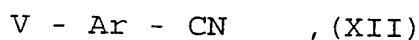
f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft

ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt ist, darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



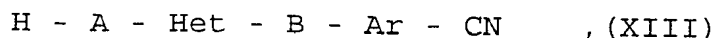
in denen

R<sub>a</sub>, A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste U oder V eine HO-, HS-, HOSO-, HOSO<sub>2</sub>- oder HNR<sub>1</sub>-Gruppe und der andere der Reste eine Z<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellen, wobei R<sub>1</sub> wie eingangs definiert ist und Z<sub>3</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt, wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel XI oder XII, in der Z<sub>3</sub> ein Halogenatom darstellt, auch im Reaktionsgemisch hergestellt werden kann.

g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und R<sub>a</sub> eine R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Het und Ar wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

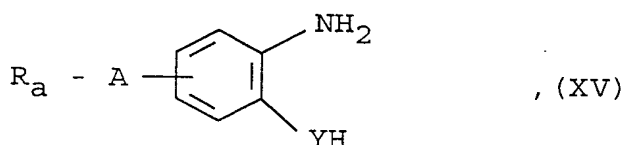
Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel III gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XIII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel XIV wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer

tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

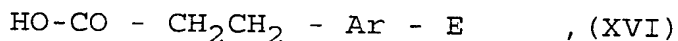
h. Zur Herstellung einer Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl- oder Benzoxazolylverbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$ , A und Y wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und E wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

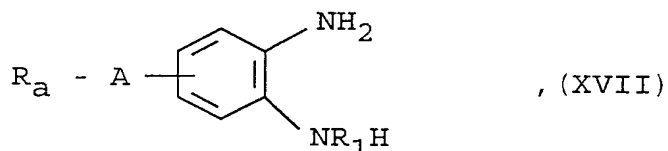
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Ortho-essigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Te-

trachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XVI wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel XV wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ether oder Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

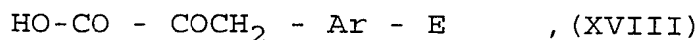
i. Zur Herstellung einer Chinoxalin-2-on-Verbindung der allgemeinen Formel:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$ ,  $R_1$  und A wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und E wie eingangs erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

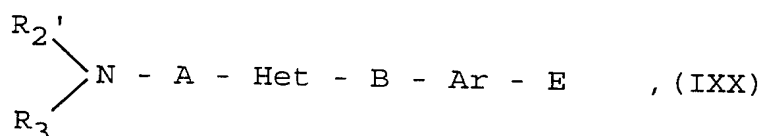
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Te-

trahydrofuran, Ethanol oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung wird jedoch besonders bevorzugt mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XVIII wie deren Ester, Imidazole oder Halogeniden mit einem Amin der allgemeinen Formel XVII in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ether, Ethanol oder Tetrahydrofuran und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

j. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>2</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert ist:

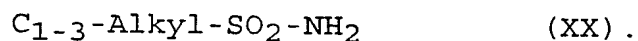
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der



R<sub>3</sub>, A, B, E, und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und R<sub>2</sub>' eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe substituiert ist, darstellt oder deren reaktionsfähigen Derivaten, mit einem Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel



Die Umsetzung wird vorzugsweise mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel IXX wie deren Ester, Imidazolide oder Halogenide mit einem Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel XX, vorzugsweise mit dessen Alkalisalz wie dessen Natriumsalz, in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Ether, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem

wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/-Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methyamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XX, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß den Verfahren f bis h erhalten wird, mit einem entsprechenden Thio- oder Alkohol in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln IV, V, VIII, X und IXX erhält man zweckmäßigerweise gemäß einem Verfahren der vorliegenden Erfindung.

Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XI, in der U eine Halogenmethylgruppe darstellt, erhält man zweckmäßigerweise durch Ringschluß eines entsprechenden Esters, der in o-Stellung durch ein geeignetes Halogenatom und eine Methoxyacetamidogruppe substituiert ist, zu einer entsprechenden bicyclischen 2-Alkoxymethylverbindung, gegebenenfalls anschließende Hydrolyse und gegebenenfalls anschließende Amidierung einer so erhaltenen Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin, Überführung der so erhaltenen Alkoxymethylverbindung in die entsprechende Halogenmethylverbindung, welche erforderlichenfalls anschlie-

ßend mittels einer entsprechenden Verbindung in die gewünschte Verbindung übergeführt werden kann. Führt man hierbei den Ringschluß mit einem geeigneten Kohlensäurederivat durch, so erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XI, in der U eine Hydroxy-, Mercapto- oder Aminogruppe darstellt.

Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XIII erhält man durch Ringschluß eines entsprechenden o-disubstituierten Esters, anschließende Verseifung des so erhaltenen Esters und anschließende Amidierung der so erhaltenen Carbonsäure mit einem entsprechenden Amin.

Ferner kann ein durch Ringschluß erhaltenes in 5-Stellung durch eine Methylgruppe substituiertes Imidazo-pyridin über das entsprechende N-Oxid in die entsprechende Hydroxymethylverbindung übergeführt werden, welche mittels Oxidation in die gewünschte Carbonsäure der allgemeinen Formel XIII überführt wird.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III, VI, VII, IX und XII erhält man nach trivialen Methoden, beispielsweise durch Reduktion eines aromatischen Esters, der in o-Stellung durch eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe und eine Nitrogruppe substituiert ist, und gegebenenfalls anschließendem Ringschluß der so erhaltenen o-Diaminoverbindung mit einer entsprechenden Carbonsäure.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder

fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kalium-

hydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine  $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine thrombinhemmende Wirkung, eine die Thrombinzeit verlängernde Wirkung und eine Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII, wobei auch einige Verbindungen wie beispielsweise die Verbindung des Beispiels 16 gleichzeitig auch eine geringe thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufweist.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid,

B = 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,

C = 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,

D = 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

E = 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,

F = 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid und

G = 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke,  
Marburg

Diethylbarbituratacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring  
Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED <sub>200</sub> in $\mu$ M)
A	0.04
B	0.06
C	0.15
D	0.03
E	0.09
F	0.03
G	0.03

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen A, D, E und G bis zu einer Dosis von 1 mg/kg i.v. keine akuten toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts oder Stents. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombina-



tion mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

### Vorbemerkungen

Bei der Bestimmung der  $R_f$ -Werte wurden, soweit nichts anderes angegeben wurde, immer Polygram-Kieselgelplatten der Firma E. Merck, Darmstadt, verwendet.

Die EKA-Massenspektren (Elektrospray-Massenspektren von Kationen) werden beispielsweise in Chemie unserer Zeit 6,308-316 (1991) beschrieben.

### Beispiel 1

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

#### a) 6-Methylamino-5-nitro-nicotinsäuremethylester

1.6 g (7.4 mMol) 6-Chlor-5-nitro-nicotinsäuremethylester (siehe Bernie et al. in J. Chem. Soc. 1951, 2590) wurden in 20 ml wässriger 40%iger Methylaminlösung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Eiswasser verdünnt, der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1.2 g (80 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.66 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Eisessig = 90:5:5)

#### b) 5-Amino-6-methylamino-nicotinsäuremethylester

Zu einer Lösung von 3.1 g (15 mMol) 6-Methylamino-5-nitro-nicotinsäuremethylester in 100 ml Ethanol/Dichlormethan (3:1) wurde 1 g Palladium auf Kohle (10%ig) gegeben und die resultierende Suspension bei 5 bar Wassertoffdruck 1.5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene ölige Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.4 g (92 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

c) 5-[2-(4-Cyanophenyl)ethylcarbonylamino]-6-methylamino-nicotinsäuremethylester

Eine Lösung von 2.6 g (15 mMol) 3-(4-Cyanophenyl)propionsäure in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran wurde mit 2.4 g (15 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzte man das Imidazolid mit einer Lösung von 2.3 g (13 mMol) 5-Amino-6-methylamino-nicotinsäuremethylester in 25 ml Dimethylformamid und erwärmte 3 Stunden auf 100°C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt in Essigester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat erneut vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel; Gradient: Dichlormethan bis Dichlormethan/Ethanol = 19:1). Ausbeute: 2.1 g beigefarbiger Feststoff (50 % der Theorie),  $R_f$ -Wert: 0.54 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

d) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäuremethylester

Eine Lösung aus 2.0 g (5.9 mMol) 5-[2-(4-Cyanophenyl)ethylcarbonylamino]-6-methylamino-nicotinsäuremethylester in 50 ml Eisessig wurde 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und erneut das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 1.7 g brauner Feststoff (89 % der Theorie),  
 $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

e) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure

Eine Lösung von 3.2 g (10 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäuremethylester in 150 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 1.5 g Lithiumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, der Alkohol abdestilliert und die wäßrige Phase mit Essigester gewa-

schen. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wurde mehrmals mit Dichlormethan/Methanol (9:1) extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 2.1 g beigefarbiger Feststoff (70 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

f) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 2.0 g (6.5 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure in 100 ml Dichlormethan wurde mit 20 ml Thionylchlorid versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der flüssigen Komponenten wurde das Rohprodukt noch zweimal in Dichlormethan aufgenommen und jeweils das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid (2 g) wurde in 100 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 1.2 g (6.5 mMol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)anilin versetzt. Anschließend wurde innerhalb von 5 Minuten 0.73 g (7.2 mMol) Triethylamin zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (Kieselgel; Dichlormethan bis Dichlormethan/Ethanol = 49:1) isolierte man die gewünschte Verbindung als bräunliches Öl.

Ausbeute: 1.9 g (65 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

g) 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.8 g (3.7 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 100 l mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 16 Stunden erst bei 0°C und dann bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungs-

mittel abdestilliert, der ölige Rückstand in 50 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 3.6 g (37 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 4 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Dichlormethan/Ethanol 19:1 bis 4:1) gereinigt und erneut eingeeengt.

Ausbeute: 1.6 g beige-farbener Feststoff (80 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:5:5)

### Beispiel 2

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Eine Lösung von 535 mg (1.0 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid in 10 ml Ethanol wurde mit 5 ml 2N Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser verdünnt, der Alkohol abdestilliert, die wäßrige Phase mit 20 ml Essigester gewaschen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei die gewünschte Verbindung als weiße Kristalle ausfiel.

Ausbeute: 375 mg (74 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:5:5)

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (470.54)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 471

### Beispiel 3

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-

N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid, methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485.55)

$R_f$ -Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 486$

#### Beispiel 4

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484.56)

$R_f$ -Wert: 0.44 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 485$

#### Beispiel 5

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  (456.51)

$R_f$ -Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 457$

Beispiel 6

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 1 aus 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin, methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

$C_{27}H_{26}N_6O_3$  (482.54)

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 483$

Beispiel 7

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-carboxy-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 2 aus 2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-3-methyl-6-(2-methoxycarbonyl-2,3-dihydroindol-1-yl-carbonyl)-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{26}H_{24}N_6O_3$  (468.52)

$R_f$ -Wert: 0.24 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 469$

$(M+Na)^+ = 491$

Beispiel 8

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

a) 2-Amino-3-methylamino-6-methyl-pyridin

8.35 g (50 mMol) 2-Methyl-5-methylamino-6-nitro-pyridin (Heterocycles 38, 529 (1994)) wurden in 300 l Essigester gelöst und mit 1.5 g Raney-Nickel 3,5 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Nach Kristallisation des erhaltenen Rückstandes aus Petrolether erhielt man 5.75 g (84 % der Theorie) als olivgrüne Kristalle.

$C_7H_{11}N_3$  (137.20)

Schmelzpunkt: 112-113°C

b) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]-pyridin

11.4 g (63 mMol) 4-Cyano-phenoxyessigsäure wurden in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit 10.2 g (63 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 15 Minuten bei 60°C wurden 5.70 g (41.5 mMol) 2-Amino-3-methyl-amino-6-methyl-pyridin zugesetzt. Nach 2 Stunden bei 60°C wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der kristalline Rückstand mit Wasser versetzt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisation aus Ethanol erhielt man 9.95 g (91 % der Theorie) als weiße Kristalle.

$C_{16}H_{14}N_4O$  (278.32)

Massenspektrum:  $M^+ = 278$

c) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]-pyridin-4-N-oxid

2,62 g (10 mMol) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin wurden in 125 ml Dichlormethan suspendiert und mit 2,62 g (12,7 mMol) m-Chlor-perbenzoesäure versetzt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung



versetzt. Nach 30 Minuten wurde das erhaltene weiße kristalline Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 2,45 g (83 % der Theorie),

$C_{16}H_{14}N_4O_2$  (294.30)

Massenspektrum:  $M^+$  = 294

d) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-hydroxymethyl-imidazo[4,5-b]pyridin

2.40 g (8.2 mMol) 1,5-Dimethyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-4-N-oxid wurden in 75 ml Dichlormethan suspendiert und mit 2.4 ml Trifluoressigsäureanhydrid (16.9 mMol) versetzt, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der erhaltene viskose Rückstand in 50 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 50 ml 2M Natriumhydrogencarbonat-Lösung überschichtet. Nach 3-stündigem kräftigem Rühren wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 1.85 g weißes Pulver (78 % der Theorie),

$C_{16}H_{14}N_4O_2$  (294.30)

Schmelzpunkt: 172°C

e) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbaldehyd

3.65 g (12.5 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-hydroxymethyl-imidazo[4,5-b]pyridin wurden in 500 ml Dichlormethan gelöst und mit 15.0 g Mangandioxyd versetzt. Nach 96 Stunden bei Raumtemperatur wurde über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Filtrat wurde eingeeengt, der kristalline Niederschlag mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.05 g weißes Pulver (84 % der Theorie),

$C_{16}H_{12}N_4O_2$  (292.30)

Schmelzpunkt: 231-234°C

f) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-carboxy-imidazo[4.5-b]pyridin

1.25 g (4.3 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbaldehyd wurden in 10 ml Ameisensäure gelöst und bei 0°C mit 1.0 ml Wasserstoffperoxid (33%ig) versetzt. Nach 12 Stunden bei 4°C wurde der gebildete weiße Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 0.81 g (61 % der Theorie),

$C_{16}H_{12}N_4O_3$  (308.7)

g) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

308 mg (1.0 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-5-carboxy-imidazo[4.5-b]pyridin wurden in 5 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 303 mg (3.0 mMol) N-Methyl-morpholin und 321 mg (1.0 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat versetzt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 215 mg (1.2 mMol) N-(2-Pyridyl)-3-amino-propionsäuremethylester in 2 ml Dimethylformamid zugegeben, wobei eine klare Lösung entstand. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung in Eiswasser eingerührt. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigester wurden die vereinigten organischen Extrakte mit einer Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (90:1 bis 25:1) chromatographiert.

Ausbeute: 165 mg weißes Pulver (35 % der Theorie),

$C_{25}H_{12}N_6O_4$  (407.50)

Schmelzpunkt: 139-140°C

h) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-imidazo[4.5-b]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid

Hergestellt durch Umsetzung von 140 mg (0.3 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid mit durch Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol und mit Ammoniumcar-

bonat/Ethanol analog Beispiel 1g. Das erhaltene Produkt wurde durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (19:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 48 mg weißes Pulver. (36 % der Theorie),

$C_{26}H_{27}N_7O_4$  (501.57)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 502$

### Beispiel 9

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

#### a) 4-Fluor-3-methoxyacetamido-benzoesäureethylester

Eine Lösung aus 2.8 g (15.3 mMol) 3-Amino-4-fluor-benzoesäureethylester (siehe L.S. Fosdick, A.F. Dodds in J. Amer. Chem. Soc. 65, 2305 (1943)) und 1.56 ml (1.85 g = 17.0 mMol) Methoxyacetylchlorid in 50 ml Chlorbenzol wurde 1 Stunde bei 50°C und anschließend 15 Minuten bei Rückfluß gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 100:1) gereinigt. Die zunächst ölig anfallende gewünschte Verbindung erstarrte innerhalb einiger Tage.

Ausbeute: 3.8 g (98 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

#### b) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäureethylester

Ein Gemisch aus 3.0 g (11.7 mMol) 4-Fluor-3-methoxyacetamido-benzoesäure und 2.1 g (5.2 mMol) Lawessons Reagenz wurde 6 Stunden in 90 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt, erneut mit 1.0 g Lawessons Reagenz versetzt und weitere 6 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach Ersetzen des Lösungsmittels durch Xylol wurde weitere 8 Stunden in einem Druckgefäß auf 180°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 5:95) gereinigt und erneut eingengt.

Ausbeute: 2.1 g gelbe Kristalle (72 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

c) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure

Ein Gemisch aus 2.1 g (8.36 mMol) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäureethylester und 16 ml 2N Natronlauge wurde in 60 ml Ethanol 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Alkohol abdestilliert, das Rohprodukt in 20 ml Wasser aufgenommen, mit 50 ml Diethylether gewaschen und die wäßrige Phase mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert. Die daraufhin ausgefallene beige-rosa-farbige Verbindung wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.6 g (86 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 29:1)

d) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Suspension aus 1.6 g (7.2 mMol) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure in 60 ml Dichlormethan wurde mit 1.6 ml (22 mMol) Thionylchlorid versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Dabei löste sich der Feststoff nach 20 Minuten auf. Nach Abdestillieren der flüssigen Komponenten wurde das Rohprodukt noch zweimal in Dichlormethan aufgenommen und jeweils das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid wurde in 50 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, zu einem Gemisch aus 1.4 g (7.2 mMol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)anilin und 3.0 ml (21 mMol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Dichlormethan aufgenommen, diese Lösung mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Dichlormethan/Ethanol 98.5:1.5 bis 80:20) isolierte man die gewünschte Verbindung als bräunliches Öl.

Ausbeute: 2.05 (72 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

e) 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Ein Gemisch aus 2.05 g (5.14 mMol) 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und 5.7 ml (5.7 mMol) einer 1M Lösung aus Bortribromid in Dichlormethan wurde in weiteren 60 ml Dichlormethan gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das so erhaltene rohe 2-Brommethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid (2.4 g) wurde in 5.0 ml N,N-Diisopropyl-ethylamin aufgenommen und mit 0.64 g (5.4 mMol) 4-Amino-benzonitril versetzt. Nach 1-stündigem Erhitzen auf 130°C wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Essigester/Petrolether = 1:3 bis 1:1) gereinigt, wobei beim Einengen der Eluate ein orangefarbiger Schaum erhalten wurde.

Ausbeute: 1.1 g (44 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

f) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.1 g (2.27 mMol) 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 100 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C und dann bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 100 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 1.6 g (22 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Gradient: Wasser/Methanol = 19:1 bis 4:1) gereinigt. Beim Einengen der Eluate erhält man die gewünschte Verbindung als weißen Schaum.

Ausbeute: 0.77 g (63 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 3:7)  
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (501.60)  
Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 502

#### Beispiel 10

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid

---

0.45 g (0.84 mMol) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 2 ml 2N Natronlauge versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 3 ml 2N Salzsäure angesäuert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde in 5 ml Dichlormethan/Ethanol (2:1) aufgenommen und vom unlöslichen Natriumchlorid abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man die gewünschte Verbindung als gelben Schaum.

Ausbeute: 0.26 g (67 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel; Methanol/5 % wäßriges Natriumchlorid = 6:4)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (473.55)  
Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 474

#### Beispiel 11

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,  
C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (488.57)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.13 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum : (M+H)<sup>+</sup> = 489

### Beispiel 12

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-  
N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (487.58)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 488

### Beispiel 13

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (488.57)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 489

Beispiel 14

2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (hydroxycarbonylmethyl) -amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (ethoxycarbonylmethyl) -amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{23}H_{20}N_6O_3S$  (460.52)

R<sub>f</sub>-Wert:

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 461  
(M+Na)<sup>+</sup> = 483  
(M+2Na)<sup>++</sup> = 253

Beispiel 15

2- [N- (4-Amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

---

a) 2- [N- (4-Cyanophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

Hergestellt analog Beispiel 9e aus 4-Cyano-N-methyl-anilin und 2-Methoxymethyl-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1).

b) 2- [N- (4-Amidinophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2- [N- (4-Cyanophenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.



Ausbeute: 73 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}N_5O_3S$  (515.64)

$R_f$ -Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 + einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 516$

#### Beispiel 16

2-[N-(4-Amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[N-(4-Amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 96 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487.58)

$R_f$ -Wert: 0.48 (Merck RP-8, Methanol/5%ige-NaCl-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 488$

$(M+2Na)^{++} = 266.5$

#### Beispiel 17

2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[(4-Cyanophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

$C_{27}H_{26}N_4O_3S_2$  (518.66)

$R_f$ -Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1 + einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 519$

Beispiel 18

2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

$C_{25}H_{22}N_4O_3S_2$  (490.61)

$R_f$ -Wert: 0.25 (Merck RP-8, Methanol/5%ige NaCl-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 491$

$(M+Na)^+ = 513$

Beispiel 19

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487.58)

$R_f$ -Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1

+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 488$

Beispiel 20

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

$C_{24}H_{21}N_5O_3S$  (459.53)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 460  
(M+Na)<sup>+</sup> = 482

#### Beispiel 21

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-  
N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2-[2-(4-Cyanophenyl)ethyl]-  
benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonyl-  
ethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammonium-  
carbonat.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (500.62)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 501

#### Beispiel 22

2-[2-(4-Amidinophenyl)ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-  
N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-[2-(4-Amidinophenyl)-  
ethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbo-  
nylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (472.57)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 473  
(M+Na)<sup>+</sup> = 495  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 259

Beispiel 23

2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbon-  
säure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 9 aus 2- [N- (4-Cyanophenyl) -amino-  
methyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N- (n-propyl) -N- (2-ethoxy-  
carbonylethyl) -amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammo-  
niumcarbonat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

$C_{24}H_{29}N_5O_3$  (467.59)

$R_f$ -Wert: 0.31 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 468  
 $(2M+H)^+$  = 935

Beispiel 24

2- [N- (4-Amidinophenyl) -aminomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbon-  
säure-N- (n-propyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2- [N- (4-Amidinophenyl) -ami-  
nomethyl] -benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N- (n-propyl) -N- (2-eth-  
oxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

$C_{22}H_{25}N_5O_3S$  (439.54)

$R_f$ -Wert: 0.14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 440  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 231.6

Beispiel 25

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 4-Methylamino-3-nitro-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Zu einer Lösung von 24.7 g (0.115 Mol) 4-Methylamino-3-nitro-benzoesäurechlorid und 22.3 g (0.115 Mol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-anilin in 300 ml Tetrahydrofuran wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 13.1 g (0.13 Mol) Triethylamin innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand unter Rühren mit 700 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, der organische Extrakt mit 200 ml 2N Salzsäure und zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert und das so erhaltene ölige Produkt durch Säulenchromatographie (1 kg Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 35.0 g (82 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

---

b) 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

12.1 g (0.0326 Mol) 4-Methylamino-3-nitro-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 300 ml Ethanol und 150 ml Dichlormethan nach Zugabe von ca. 4 g Palladium/Kohle (10%ig) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydriert. Danach wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 10.6 g (95 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 50:1)

c) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

6.17 g (0.035 Mol) N-(4-Cyanophenyl)glycin und 5.68 g (0.035 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol wurden in 300 ml Tetrahydrofuran 30 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt, dann 10.6 g (0.032 Mol) 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid hinzugefügt und weitere fünf Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Eisessig gelöst und eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Eisessig im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in ca. 300 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung zweimal mit je ca. 150 ml Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (800 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 1-2 % Ethanol) gereinigt. Ausbeute: 8.5 g (57 % der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

1.2 g (2.49 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 100 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure 6 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeengt, der Rückstand in 100 ml Ethanol gelöst, mit 2.5 g (26 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol = 4:1) gereinigt. Beim Einengen der Eluate erhielt man die gewünschte Verbindung als weißen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.10 g (83 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.18 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> x HCl (498.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 499  
 $(M+2H)^{++}$  = 250  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 261

#### Beispiel 26

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Eine Mischung aus 300 mg (0.56 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid, 15 ml Ethanol, 4 ml Wasser und 120 mg (3.0 mMol) Natriumhydroxid wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit ca. 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig schwach sauer gestellt. Das dabei auskristallisierte Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (95 % der Theorie),

$C_{26}H_{26}N_6O_3$  (470.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 471  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 247  
 $(M+2Na)^{++}$  = 258

#### Beispiel 27

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 4-Methylamino-3-chloracetamido-benzoesäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Eine Lösung aus 1.8 g (5.9 mMol) 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid [Die Herstellung erfolgt analog zu 3-Amino-4-ethylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid], 1.1g (6.8 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 0.65 g (6.9 mMol) Chloressigsäure in 75 ml Tetrahydrofuran wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und

das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 49:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.7 g (77% der Theorie) gelbes Öl,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 90:10:1)

b) 2-Chlormethyl-1-methyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.6 g (4.3 mMol) 4-Methylamino-3-chloracetamido-benzoesäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 25 ml Essigsäure 30 Minuten auf 100°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das Rohprodukt wurde in 40 ml Methylenchlorid/Ethanol (9:1) aufgenommen und mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 1.5 g (100% der Theorie) braunes Öl,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 90:10:1)

c) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Ein Gemisch aus 1.5 g (4.1 mMol) 2-Chlormethyl-1-methyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und 0.65 g (4.8 mMol) p-Cyanothiophenol wurde in 10 ml Dimethylformamid und 10 ml Diisopropylethylamin 1 Stunde lang auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt wurde in 30 ml Essigester gelöst, mit 30 ml Wasser gewaschen, und nach Aufkonzentrierung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol (49:1 bis 19:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.5 g (79% der Theorie) braunes Öl,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 90:10:1)



d) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

1.4 g (3.01 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 50 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C, später bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 40 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 2.8 g Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.3 g (83% der Theorie) als hellbeiger Feststoff,  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (481.62)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 482

#### Beispiel 28

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

0.52 g (1.0 mMol) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid wurden in 15 ml Ethanol gelöst, mit 5 ml 2N Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 5 ml Wasser zugegeben, der Alkohol wurde abdestilliert, und es wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das Wasser wurde im Vakuum abdestilliert, und das Rohprodukt wurde in 5 ml Ethanol aufgenommen und vom unlöslichen Natriumchlorid abfiltriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels fiel die Titelverbindung als weißer Feststoff an.

Ausbeute: 0.43 g (88% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (453.57)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 454

(M+Na)<sup>+</sup> = 476

#### Beispiel 29

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-methylpropyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 27 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-(N-(2-methylpropyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (495.65)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 496

#### Beispiel 30

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 27 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (515.64)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 516

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 269.7

Beispiel 31

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 28 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487.58)

$R_f$ -Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 488

$(M+Na)^+$  = 510

Beispiel 32

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amid-hydrochlorid

---

a) 4-Chlor-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-N-methyl-amid

---

Zu einer Lösung von 2.2 ml (15 mMol) 1-Methyl-4-methylamino-piperidin in 60 ml Pyridin wurden unter Eiskühlung 3.8 g (15 mMol) 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben. Danach wurde noch zwei Stunden lang unter Kühlung gerührt, anschließend zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit ca. 50 ml Wasser versetzt und unter heftigem Rühren mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie (250 g Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan mit 1.5% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 1.6 g (31% der Theorie),

$C_{13}H_{18}ClN_3O_4S$  (347.8)

$R_f$ -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b) 4-Methylamino-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

1.6 g (4.6 mMol) 4-Chlor-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid wurden mit 30 ml 40%iger Methylaminlösung versetzt und im geschlossenen Kolben vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit ca. 40 ml Wasser verdünnt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.5 g (95% der Theorie),

$C_{14}H_{22}N_4O_4S$  (343.4)

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

c) 3-Amino-4-methylaminobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

1.5 g (4.4 mMol) 4-Methylamino-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid wurden in 100 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck katalytisch hydriert (10% Palladium auf Kohle). Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das so erhaltene ölige Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.4 g (100% der Theorie),

$C_{14}H_{24}N_4O_2S$  (312.4)

$R_f$ -Wert: 0.33 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

d) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid

532 mg (3.0 mMol) 4-Cyanophenyloxyessigsäure und 486 mg (3.0 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol wurden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und 15 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurden 700 mg (2.24 mMol) 3-Amino-4-methylaminobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amid hinzugefügt und weitere acht Stunden gekocht. Danach wurde eingedampft und der so erhaltene ölige Rückstand in 30 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Der Eisessig wurde abdestilliert, der Rückstand mit ca. 30 ml Wasser versetzt und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt, und die Lösung dreimal mit je ca. 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden

getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 400 mg (39% der Theorie),

$C_{23}H_{27}N_5O_3S$  (453.6)

$R_f$ -Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

e) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 400 mg 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 370 mg (83% der Theorie),

$C_{23}H_{30}N_6O_3S$  (470.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 471

$(M+2H)^{++}$  = 236

### Beispiel 33

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_5O_3S$  (449.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 450

$(M+H+Methanol)^+$  = 482

$(M+2H)^{++}$  = 223

Beispiel 34

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(3-ethoxycarbonyl-n-propyl)-N-phenyl-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

$C_{28}H_{31}N_5O_5S$  (549.7)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 550$

Beispiel 35

1-Methyl-2-[(3-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-pyrrolidid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-Methyl-2-[(3-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-pyrrolidid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$C_{20}H_{23}N_5O_3S$  (413.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 414$

Beispiel 36

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-tert.butylloxycarbonylpropyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 83.5 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{29}H_{31}N_5O_3$  (497.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 498  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 260.7

### Beispiel 37

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (483.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 484  
 $(M+Na)^+$  = 506  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 253.7

### Beispiel 38

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-tert.butylloxycarbonylpropyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(3-tert.butylloxycarbonylpropyl)-amid.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-tert.butyloxycarbonylpropyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (512.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 513

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 268

#### Beispiel 39

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 73.5 % der Theorie,

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (484.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 485

(M+2H)<sup>++</sup> = 243

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 254

#### Beispiel 40

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,



R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (483.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 484  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 253.7

#### Beispiel 41

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (455.5)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 456  
(M+Na)<sup>+</sup> = 478  
(M+2Na)<sup>++</sup> = 250.6

#### Beispiel 42

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (485.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 486  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 254.7

Beispiel 43

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{25}H_{23}N_5O_4$  (457.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 458  
 $(M+Na)^+$  = 480  
 $(M+2Na)^{++}$  = 251.6

Beispiel 44

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 485  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254

Beispiel 45

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  (456.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 457

$(M+Na)^+$  = 479

$(M+2Na)^{++}$  = 251

#### Beispiel 46

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-pyrimidyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-pyrimidyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 14 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_4$  (501.6)

Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 502

#### Beispiel 47

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 44 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{26}H_{26}N_6O_4$  (486.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 487

$(M+2H)^{++}$  = 244

$(M+H+Na)^{++}$  = 255

Beispiel 48

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

$C_{24}H_{22}N_6O_4$  (458.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 459

$(M+Na)^+$  = 481

$(M+2Na)^{++}$  = 252

Beispiel 49

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

---

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.16 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+2H)^{++}$  = 243.7  
 $(M+H-Na)^{++}$  = 254.6

#### Beispiel 50

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{24}H_{23}N_7O_3$  (457.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 458  
 $(M+Na)^+$  = 480  
 $(M+2Na)^{++}$  = 251.7

#### Beispiel 51

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.17 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 485  
 $(M+2H)^{++}$  = 243  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254

Beispiel 52

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.  
Ausbeute: 89 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_6O_3$  (456.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 457  
 $(M+Na)^+$  = 479

Beispiel 53

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 485  
 $(M+2H)^{++}$  = 243  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254

Beispiel 54

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-eth-

oxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 79.5 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}N_5O_4$  (499.6)

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 500.0

$(M+H+Na)^{++}$  = 261.7

#### Beispiel 55

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_4$  (471.5)

$R_f$ -Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 472

$(M+H+Na)^{++}$  = 247.6

$(M+Na)^+$  = 494

$(M+2Na)^{++}$  = 258.6

#### Beispiel 56

1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[2-(2-cyanothiophen-5-yl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus 3-(2-Cyanothiophen-5-yl)-propionsäure und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)amid.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

b) 1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(2-cyanothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$C_{26}H_{28}N_6O_3S$  (504.6)

$R_f$ -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 505

$(M+H+Na)^{++}$  = 264

#### Beispiel 57

1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge

Ausbeute: 98 % der Theorie,

$C_{24}H_{24}N_6O_3S$  (476.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 477

$(M+Na)^+$  = 499

$(M+2H)^{++}$  = 239



Beispiel 58

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (499.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 500

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 261.8

(M+2H)<sup>++</sup> = 250.8

Beispiel 59

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 472$   
 $(M+H+Na)^{++} = 247.6$   
 $(M+2H)^{++} = 236.7$   
 $(M+2Na)^{++} = 258.6$

#### Beispiel 60

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 149a aus 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäure und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 22 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.68 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$  (498.6)

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 499$   
 $(M+H+Na)^{++} = 261$

Beispiel 61

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

$C_{26}H_{26}N_6O_3$  (470.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 471

$(M+H+Na)^{++}$  = 247

$(M+Na)^+$  = 493

Beispiel 62

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$C_{29}H_{31}N_5O_3$  (497.6)

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 498

$(M+2H)^{++}$  = 249.8

Beispiel 63

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_5O_3$  (469.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 470  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 246.6  
 $(M+Na)^+$  = 492  
 $(M+2H)^{++}$  = 235.6

#### Beispiel 64

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(methoxycarbonylmethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(methoxycarbonylmethyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471.5)

$R_f$ -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 472  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 247.8

#### Beispiel 65

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid und methanolischer Salzsäure, Methanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485.6)

$R_f$ -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254.8

Beispiel 66

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid

Hergestellt analog Beispiel 25c aus 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäure und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

IR-Massenspektrum (KBr): charakteristische Banden bei

3439.5  $\text{cm}^{-1}$  (N-H); 2235.5  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}\equiv\text{N}$ );

1631.6  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ )

---

b) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}$  (493.6)

EKA-Massenspektrum:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 494$

$(\text{M}+\text{Na})^+ = 516$

$(\text{M}+2\text{H})^{++} = 258.7$

Beispiel 67

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-

N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

$C_{26}H_{26}N_{10}O$  (494.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 495$

#### Beispiel 68

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-n-hexyloxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

In ca. 30 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem n-Hexanol wurden 0.60 g (1.1 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid gegeben und 19 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum das Hexanol abdestilliert, der Rückstand mit ca 5 ml 1N Ammoniaklösung unter Rühren versetzt und erneut eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 5:1).

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$C_{31}H_{37}N_7O_3$  (555.7)

$R_f$ -Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 556$

#### Beispiel 69

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-N-methylglycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (513.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 514

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 268.7

#### Beispiel 70

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (485.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 486

(M+Na)<sup>+</sup> = 508

(M+2Na)<sup>++</sup> = 265.6

Beispiel 71

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{28}H_{35}N_5O_3$  (489.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 490$

Beispiel 72

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

$C_{26}H_{31}N_5O_3$  (461.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 462$

$(M+H+Na)^{++} = 242.6$

$(M+Na)^+ = 484$

$(M+2H)^{++} = 231.6$

Beispiel 73

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.



Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{27}H_{34}N_6O_3$  (490.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 491$

#### Beispiel 74

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

$C_{25}H_{30}N_3O_4$  (462.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 463$

$(M+H+Na)^{++} = 243$

$(M+Na)^+ = 485$

$(M+2Na)^{++} = 254$

#### Beispiel 75

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 500$

$(M+2H)^{++} = 250.7$

Beispiel 76

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 472$   
 $(M+Na)^+ = 494$   
 $(M+2Na)^{++} = 258.6$

Beispiel 77

1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$  (498.6)

$R_f$ -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 499$

Beispiel 78

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-

N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure,  
Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499.6)

$R_f$ -Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1 )

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 500$

#### Beispiel 79

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 472$

$(M+2H)^{++} = 236.6$

$(M+2Na)^{++} = 258.6$

#### Beispiel 80

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{28}H_{31}N_7O_3$  (513.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 514$

Beispiel 81

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+Na)^+$  = 508  
 $(M+2Na)^{++}$  = 265.6

Beispiel 82

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 25c aus N-(4-Cyanophenyl)-N-methyl-glycin und 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.38 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 19:1)

---

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 74 % der Theorie,

$C_{29}H_{32}N_6O_3$  (512.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 513

$(M+H+Na)^{++}$  = 268

$(M+2H)^{++}$  = 257

### Beispiel 83

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 485

$(M+H+Na)^{++}$  = 254

$(M+Na)^+$  = 507

$(M+2Na)^+$  = 265

### Beispiel 84

1-Ethyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Ethyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

$C_{28}H_{31}N_7O_3$  (513.6)

Rf-Wert: 0.21 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 514

$(M+H+Na)^{++}$  = 268.6

$(M+2H)^{++}$  = 257.7

Beispiel 85

1-Ethyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Ethyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und 2N Natronlauge.  
Ausbeute: 49 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_3$  (485.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 486  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 254.6  
 $(M+2H)^{++}$  = 243.6  
 $(M+2Na)^{++}$  = 265.7

Beispiel 86

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}FN_6O_3$  (516.6)

$R_f$ -Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 517  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 270  
 $(M+2H)^{++}$  = 259

Beispiel 87

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}FN_6O_3$  (488.5)

$R_f$ -Wert: 0.05 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 489

$(M+H+Na)^{++}$  = 267

$(M+2H)^{++}$  = 256

Beispiel 88

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{29}H_{32}N_6O_3$  (512.6)

$R_f$ -Wert: 0.10 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 513

$(M+H+Na)^{++}$  = 268

Beispiel 89

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-methylphe-

nyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_6O_3$  (484.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 485

$(M+H+Na)^{++}$  = 254

$(M+Na)^+$  = 507

$(M+2Na)^{++}$  = 265

### Beispiel 90

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

1.1 g (2.06 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid wurden in einem Gemisch aus 40 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser gelöst, anschließend 570 mg (4.12 mMol) Kaliumcarbonat und 362 mg (2.2 mMol) Chlorameisensäure-n-hexylester zugesetzt und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann abdestilliert, der Rückstand mit ca. 50 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und die so erhaltene Lösung dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel; Dichlormethan + 5% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$  (626.8)

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 627

$(M+H+Na)^{++}$  = 325

$(M+2H)^{++}$  = 314



Beispiel 91

1-Methyl-2-[N-[4-(N-methoxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

$C_{30}H_{32}N_6O_5$  (556.6)

$R_f$ -Wert: 0.85 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 557

$(M+H+Na)^{++}$  = 290

$(M+Na)^+$  = 579

Beispiel 92

1-Methyl-2-[N-[4-(N-ethoxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäureethylester.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{30}H_{32}N_6O_5$  (556.6)

$R_f$ -Wert: 0.51 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 557

$(M+H+Na)^{++}$  = 290

$(M+2H)^{++}$  = 279

Beispiel 93

1-Methyl-2-[N-[4-(N-cyclohexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäurecyclohexylester.

Ausbeute: 25 % der Theorie,

C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (610.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 611

(M+2H)<sup>++</sup> = 306

Beispiel 94

1-Methyl-2-[N-[4-[N-[2-(methylsulfonyl)ethyloxycarbonyl]-amidino]phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-2-(methylsulfonyl)-ethylester.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S (648.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 649

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 336

(M+2H)<sup>++</sup> = 325

Beispiel 95

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

$C_{36}H_{44}N_6O_5$  (640.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.43 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 641$

$(M+Na)^+ = 663$

Beispiel 96

1-Methyl-2-[N-[4-(N-hydroxylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

1.44 g (3.0 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, 0.625 g (9.0 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 0.425 g (4.0 mMol) Natriumcarbonat wurden in 80 ml Ethanol gelöst und 7 Stunden lang zum Rückfluß erhitzt. Es wurden dann weitere 210 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 170 mg Natriumcarbonat hinzugefügt, weitere 5 Stunden gekocht und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in ca. 30 ml Dichlormethan gelöst, die erhaltene Lösung mit 20 ml Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (200 g Kieselgel, Dichlormethan + 4% Ethanol).

Ausbeute: 39 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_4$  (514.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 515  
 $(M+Na)^+$  = 537  
 $(2M+H)^+$  = 1029  
 $(2M+Na)^+$  = 1051

#### Beispiel 97

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-heptyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-heptylester.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{35}H_{42}N_6O_5$  (626.8)

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 627  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 325  
 $(M+Na)^+$  = 649

#### Beispiel 98

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{34}H_{32}N_6O_4$  (588.7)

$R_f$ -Wert: 0.37 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $D_6$ -DMSO): 2.61 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.61 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.05 bis 7.55 (m, 12H), 8.03 (d, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.98 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

Beispiel 99

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

$C_{34}H_{40}N_6O_5$  (612.7)

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 613

Beispiel 100

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-n-propyloxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-n-propyloxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

$C_{36}H_{44}N_6O_5$  (640.8)

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 641

$(M+H+Na)^{++}$  = 332

$(M+Na)^+$  = 663

Beispiel 101

1-Methyl-2- [N- [4- (N-ethoxycarbonylamidino)phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-methoxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestelllt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-methoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Chlorameisensäureethylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (557.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 558  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 290.8  
(M+Na)<sup>+</sup> = 580

Beispiel 102

1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-methoxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestelllt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-methoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (641.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 642  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 332.8  
(M+Na)<sup>+</sup> = 664

Beispiel 103

1-Methyl-2- [N- [4- (N-methoxycarbonylamidino) phenyl] -amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (557.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 558  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 290.7  
(M+Na)<sup>+</sup> = 580

Beispiel 104

1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-octyloxycarbonylamidino) phenyl] -aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid

---

0.7 g (1.1 mMol) 1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-octyloxycarbonylamidino) -phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-methoxycarbonylethyl) -amid wurde in einer Mischung aus 0.12 g (3.0 mMol) Natriumhydroxid, 5 ml Wasser und 10 ml Methanol eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 20 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig auf pH 6 gestellt. Es wurden dann ca. 5 ml Diethylether zugesetzt und eine Stunde lang heftig gerührt. Das dabei ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit wenig Wasser, dann mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (627.8)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 628  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 325.7

- 102 -

$$\begin{aligned}(M+Na)^+ &= 650 \\ (M+2Na)^{++} &= 337.7\end{aligned}$$

Beispiel 105

1-Methyl-2-[N-[4-[N-(2-methylsulfonyl-ethyloxycarbonyl)amidino]-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-2-(methylsulfonyl)-ethylester.

Ausbeute: 65 % der Theorie,

$C_{31}H_{35}N_7O_7S$  (649.7)

$R_f$ -Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 650$   
 $(M+H+Na)^{++} = 336.6$   
 $(M+Na)^+ = 672$   
 $(M+2Na)^{++} = 347.6$

Beispiel 106

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-butyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-butylester.

Ausbeute: 30 % der Theorie,

$C_{31}H_{35}N_7O_5$  (585.7)

$R_f$ -Wert: 0.62 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 586$   
 $(M+H+Na)^{++} = 304.7$   
 $(M+2H)^{++} = 293.7$



Beispiel 107

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (613.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 614  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 318.7  
(M+2H)<sup>++</sup> = 307.6

Beispiel 108

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-heptyloxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-heptylester.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (627.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 628  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 325.7  
(M+2H)<sup>++</sup> = 314.7

Beispiel 109

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-pentyloxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-pentylester.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (599.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 600  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 311.7  
(M+Na)<sup>+</sup> = 622

Beispiel 110

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-nonyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-nonylester.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (655.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 656  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 339.8  
(M+Na)<sup>+</sup> = 678

Beispiel 111

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{33}H_{31}N_7O_4$  (589.7)

$R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 590

$(M+Na)^+$  = 612

Beispiel 112

1-Methyl-2-[N-[4-(N-nicotinoylamidino)phenyl]aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-amid-hydrochlorid und Nicotinsäurechlorid.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

$C_{32}H_{30}N_8O_4$  (590.7)

$R_f$ -Wert: 0.47 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 591

$(M+H+Na)^{++}$  = 307

$(M+Na)^+$  = 613

Beispiel 113

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

$C_{34}H_{41}N_7O_5$  (627.8)

$R_f$ -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 628  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 325.7  
 $(M+2H)^{++}$  = 314.7

Beispiel 114

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

$C_{36}H_{45}N_7O_5$  (655.8)

$R_f$ -Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1 )

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 656  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 339.7  
 $(M+2H)^{++}$  = 328.7

Beispiel 115

1-Methyl-2-[N-[4-[N-(2-methylsulfonyl-ethyloxycarbonyl)amidino]-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-2-(methylsulfonyl)-ethylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S (635.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 636  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 329.8

Beispiel 116

1-Methyl-2-[N-[4-(N-cyclohexyloxycarbonylamidino)-phenyl]amino-methyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-cyclohexylester.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (597.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 598  
(M+Na)<sup>+</sup> = 620

Beispiel 117

1-Methyl-2-[N-[4-(N-methoxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäuremethylester.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (543.6)

R<sub>f</sub>-Wert: .0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 544

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 283.8

(M+Na)<sup>+</sup> = 566

Beispiel 118

1-Methyl-2-[N-[4-(N-ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäureethylester.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (543.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 544

Beispiel 119

1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-octyloxycarbonyl-amidino) -phenyl] amino-methyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidino-phenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

$C_{36}H_{45}N_7O_5$  (655.8)

$R_f$ -Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 656

$(M+2H)^{++}$  = 328.7

Beispiel 120

1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-hexyloxycarbonylamidino) -phenyl] -N-methyl-aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidino-phenyl) -N-methyl-aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{35}H_{43}N_7O_5$  (641.2)

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 642

$(M+H+Na)^{++}$  = 332.7

Beispiel 121

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-octyloxycarbonylamidino)-phenyl]-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

$C_{37}H_{47}N_7O_5$  (669.8)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 670  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 346.8  
 $(M+2H)^{++}$  = 335.6

Beispiel 122

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-butyloxycarbonylamidino)-phenyl]-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-butylester.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

$C_{33}H_{39}N_7O_5$  (613.7)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 614  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 318.7  
 $(M+Na)^+$  = 636



Beispiel 123

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

$C_{35}H_{35}N_7O_4$  (617.7)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 618

$(M+H+Na)^{++}$  = 320.7

$(M+Na)^+$  = 640

Beispiel 124

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-ethoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton-hydrochlorid

---

a) 4-Chlorphenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

8.4 g (40 mMol) 3-(4-Chlorbenzoyl)-propionsäure wurden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und portionsweise 5.8 g (120 mMol) Natriumhydrid (50-60%ige Suspension in Paraffinöl) zugesetzt. Dann wurde 1.5 Stunden lang unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, dann 8.9 ml (60 mMol) 1,5-Dijodpentan zugetropft und weitere drei Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 200 ml Eiswasser eingerührt, dann das Tetrahydrofuran im Vakuum abdestilliert, die so erhaltene wässrige Lösung mit 2n Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt, das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (500 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 1-2% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 6.2 g (55% der Theorie) öliges Produkt,

$C_{15}H_{17}ClO_3$  (280.8)

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

b) 4-Chlor-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

7.0 g (25 mMol) 4-Chlorphenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden unter Rühren bei -5 bis -10°C portionsweise in 80 ml rauchende Salpetersäure eingetragen. Anschließend wurde noch 10 Minuten lang nachgerührt, dann die Lösung in 200 ml Eiswasser eingerührt, das ausgefallene Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7.8 g (96% der Theorie),

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>5</sub> (325.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.41 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:6)

c) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

7.8 g (23.9 mMol) 4-Chlor-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 100 ml einer 40%igen wässrigen Methylaminlösung bei Raumtemperatur 14 Stunden lang gerührt, dann mit ca. 150 ml Wasser verdünnt und mit Eisessig schwach sauer gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7.1 g (93% der Theorie),

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (320.4)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

d) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

4.9 g (15 mMol) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-hydroxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, 2.4 g (15 mMol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol zugegeben und 15 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abgedampft, 30 ml Methanol hinzugefügt und unter Rühren drei Stunden lang gekocht. Nach Abdestillieren des Methanols wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (250 g Kieselgel, Laufmittel: Dichlormethan mit 1 bis 5% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 2.4 g (48% der Theorie),

$C_{17}H_{22}N_2O_5$  (334.4)

$R_f$ -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

e) 3-Amino-4-methylaminophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

2.4 g (7.2 mMol) 4-Methylamino-3-nitrophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 100 ml Methanol bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck katalytisch hydriert (10% Palladium auf Kohle). Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.1 g (96% der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.34 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

f) 3-(4-Cyanophenyloxyacetyl-amino)-4-methylaminophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

620 mg (3.5 mMol) 4-Cyanophenyloxyessigsäure und 570 mg (3.5 mMol) 1,1'-Carbonyl-diimidazol wurden in 50 ml Tetrahydrofuran 15 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde 1.0 g (3.28 mMol) 3-Amino-4-methylaminophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton hinzugefügt und weitere 4 Stunden lang gekocht. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (150 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 0 bis 2% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (93% der Theorie),

$C_{26}H_{29}N_3O_5$  (463.5)

$R_f$ -Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

g) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton

1.4 g (3.02 mMol) 3-(4-Cyanophenyloxyacetyl-amino)-4-methylaminophenyl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton wurden in 50 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Eisessig abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Diese Lösung wurde dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Extrakte getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie

(100 g Kieselgel; Laufmittel: Dichlormethan mit 0 bis 2% Ethanol) gereinigt.

Ausbeute: 700 mg (52% der Theorie),

$C_{26}H_{27}N_3O_4$  (445.5)

h) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)oxymethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-ethoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 700 mg (1.57 mMol) 1-Methyl-2-(4-cyanophenylloxymethyl)-benzimidazol-5-yl-(1-methoxycarbonylmethyl-cyclohex-1-yl)-keton mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 390 mg (50% der Theorie),

$C_{27}H_{32}N_4O_4$  (476.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 477$

$^1H$ -NMR-Spektrum ( $d_6$ -DMSO): 1.10 (t, 3H); 1.0-2.15 (m, 10H);

3.36 (s, 3H); 3.90 (s, 2H); 3.94 (q, 2H); 5.60 (s, 2H);

7.25-7.40 (m, 3H); 7.56-7.75 (m, 2H); 7.90 (d, 2H); 9.20 (breites s, 4H) ppm.

#### Beispiel 125

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-tert.butyl-keton-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-tert.butyl-keton, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

$C_{21}H_{25}N_5O$  (363.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 364$

#### Beispiel 126

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-methylcyclopent-1-yl)-keton-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-(1-methylcyclopent-

1-yl)-keton, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 63.5 % der Theorie,

$C_{23}H_{27}N_5O$  (389.5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 390$

#### Beispiel 127

2-[(4-Amidinophenyl)sulfinylmethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Eine Lösung aus 0.15 g (0.27 mMol) 2-[(4-Amidinophenyl)thiomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid in 10 ml Essigsäure wurde mit 0.09 ml (ca. 0.81 mMol) 30%iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Tagen gab man weitere 0.18 ml Wasserstoffperoxidlösung zu und rührte weitere zwei Tage nach. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 10:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 58 % der Theorie,

$C_{27}H_{26}N_4O_4S_2$  (534.66)

$R_f$ -Wert: 0.24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 535$

#### Beispiel 128

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)sulfonylmethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Eine Lösung aus 0.40 g (0.70 mMol) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)thiomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid in 10 ml Ameisensäure wurde mit 2 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, wobei die gewünsch-

te Verbindung als beigefarbener Feststoff (mit etwas 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)sulfinylmethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(n-propyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid verunreinigt) erhalten wurde.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

$C_{25}H_{31}N_6O_5S$  (513.62)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/1N Salzsäure  
= 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 514$

#### Beispiel 129

2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

##### a) 5-Amino-6-chlor-nicotinsäuremethylester

Eine Lösung von 1.08 g (5.00 mMol) 6-Chlor-5-nitro-nicotinsäuremethylester (siehe A.H. Berrie, G.T. Newbold, F.S. Spring in J. Chem. Soc., 2590, 1951) in 25 ml absolutem Ethanol wurde sukzessiv mit 0.53 ml (29 mMol) Wasser, 3.2 g (57 mMol) Eisenpulver und 0.030 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend wurden nochmals gleiche Mengen an Wasser, Eisenpulver und Salzsäure zugegeben und 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Der beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert. Ausbeute: 0.75 g (81% der Theorie) gelbgrüner Feststoff,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.31 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4)

$C_7H_7ClN_2O_2$  (186.60)

YEF-Massenspektrum:  $M^+ = 186$  und  $188$  (Chlorisotope).

##### b) 6-Chlor-5-methoxyacetamido-nicotinsäuremethylester

Eine Lösung aus 0.75 g (4.02 mMol) 5-Amino-6-chlor-nicotinsäuremethylester und 0.43 g = 0.35 ml (4.5 mMol) Methoxyacetylchlorid in 20 ml Chlorbenzol wurde eine Stunde bei 110°C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kiesel-

gel; Methylenchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt, erneut im Vakuum eingeengt und anschließend mit Petrolether digeriert. Ausbeute: 0.55 g (53% der Theorie) hellgelber amorpher Feststoff,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.33 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4)

c) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäuremethylester

Ein Gemisch aus 0.53 g (2.05 mMol) 6-Chlor-5-methoxyacetamidonicotinsäuremethylester und 0.42 g (1.0 mMol) Lawessons Reagenz wurde 16 Stunden in 25 ml Xylol unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt und erneut im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 0.33 g (67% der Theorie) gelber amorpher Feststoff, R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4)

d) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure

Ein Gemisch aus 1.1 g (4.62 mMol) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-carbonsäuremethylester und 9.2 ml 2N Natronlauge wurden in 50 ml Ethanol eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 9.2 ml 2N Salzsäure zugegeben, der Alkohol wurde abdestilliert, und es wurde mit 20 ml Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert, der daraufhin ausfallende beige-farbige Niederschlag abfiltriert, anschließend mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.03 g (100% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.10 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

e) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Suspension aus 1.03 g (4.62 mMol) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure in 40 ml Methylenchlorid wurde mit 1.6 g = 1.0 ml (13.5 mMol) Thionylchlorid versetzt und 90 Minuten am Rückfluß gekocht, dabei löste sich der Feststoff allmählich auf. Nach Abdestillieren der flüssigen Kompo-

menten wurde das Rohprodukt noch zweimal in Methylenchlorid aufgenommen und nochmals konzentriert. Das so erhaltene rohe Säurechlorid (1.2 g) wurde in 40 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, zu einem Gemisch aus 0.94 g (4.86 mMol) N-(2-Ethoxycarbonylethyl)anilin und 2.1 ml (13.8 mMol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 200 ml Essigester verdünnt, mit 100 ml 14%iger Kochsalz-Lösung gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.57 g (87% der Theorie) gelbes Öl,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f) 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Ein Gemisch aus 1.54 g (3.85 mMol) 2-Methoxymethyl-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und 4.3 ml (4.3 mMol) einer 1 molaren Lösung aus Bortribromid in Methylenchlorid wurde in weiteren 30 ml Methylenchlorid gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 40 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt (1.9 g) wurde in 15.0 ml N,N-Diisopropyl-ethylamin aufgenommen, mit 0.50 g (4.2 mMol) 4-Aminobenzonitril versetzt und eine Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit 100 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 35:65 bis 1:1) gereinigt und erneut im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 0.45 g (24% der Theorie) gelber amorpher Feststoff,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.34 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)



g) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

0.39 g (0.803 mMol) 2-[N-(4-Cyanophenyl)-aminomethyl]-thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 40 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C und dann bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 40 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 0.5 g Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittels im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 78 % der Theorie gelber Schaum,

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (502.60)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 503

#### Beispiel 130

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-2-mercapto-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 6.5 g (19 mMol) 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und 4.5 g (22.8 mMol) N,N'-Thiocarbonyldiimidazol wurden unter Stickstoffatmosphäre in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, 4 Stunden auf 90°C erhitzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 100:0 bis 65:35) gereinigt.

Ausbeute: 6.8 g (93 % der Theorie) beigefarbener, kristalliner Feststoff,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester)

b) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 1.30 g (3.4 mMol) 1-Methyl-2-mercapto-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, 0.52 g (3.74 mMol) Kaliumcarbonat und 0.66 g (3.4 mMol) 4-Brom-methylbenzonitril wurden in 40 ml absolutem Ethanol gelöst, 4 Stunden bei 60°C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 40 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels fiel die gewünschte Verbindung als beige-weißer Feststoff an.

Ausbeute: 1.8 g (100 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel; Essigester)

c) 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

1.5 g (3.0 mMol) 1-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 80 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 6.5 Stunden erst bei 0°C, dann bei Raumtemperatur gerührt, bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 30°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand in 80 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 1.0 g (10.5 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1 bis 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 78 % der Theorie hellbeigefarbener Feststoff,

C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (515.63)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 516  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 269.7  
(M+2H)<sup>++</sup> = 258.7

Beispiel 131

1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 10 aus 1-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)methylthio]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 57 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}N_5O_3S$  (487.58)

$R_f$ -Wert: 0.23 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige Kochsalz-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 488

$(M+Na)^+$  = 510

$(M+Na+H)^{++}$  = 255.6

Beispiel 132

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-propargyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-propargyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

$C_{25}H_{28}N_6O_3$  (460.6)

$R_f$ -Wert: 0.094 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 461

$(M+H+Na)^{++}$  = 242

$(M+2H)^{++}$  = 231

Beispiel 133

1-Methyl-2-[2-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (626.8)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 627

(M+Na)<sup>+</sup> = 649

Beispiel 134

1-Methyl-2-[2-[4-(N-benzoylamidino)phenyl]ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (602.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 603

(M+Na)<sup>+</sup> = 625

Beispiel 135

1-Methyl-2-[2-[4-(N-nicotinoylamidino)phenyl]ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidino-phenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-

N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Nicotinsäure-chlorid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$C_{34}H_{33}N_7O_4$  (603.7)

$R_f$ -Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 604

$(M+Na)^+$  = 626

#### Beispiel 136

1-Cyclopropyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Cyclopropyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

$C_{30}H_{33}N_6O_3$  (524.6)

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 525

$(M+H+Na)^{++}$  = 274

$(M+2H)^{++}$  = 263

#### Beispiel 137

1-Cyclopropyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Cyclopropyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{28}H_{28}N_6O_3$  (496.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 497

$(M+H+Na)^{++}$  = 260

- 124 -

 $(M+Na)^+ = 519$  $(M+2Na)^{++} = 271$ Beispiel 138

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-(n-butyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-N-(n-butyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{32}H_{38}N_6O_3$  (554.7)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 555$

 $(M+H+Na)^{++} = 289$  $(M+2H)^{++} = 278$ Beispiel 139

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-chlor-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-2-chlor-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}ClN_6O_3$  (533.1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 533/5$

 $(M+H+Na)^{++} = 278/9$

Beispiel 140

1-Methyl-2-[N-[4-(n-octyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-octylester.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

$C_{37}H_{46}N_6O_5$  (654.8)

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 19:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 655

$(M+H+Na)^{++}$  = 339

$(M+Na)^+$  = 677

Beispiel 141

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-ethyl-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-2-ethyl-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie

$C_{30}H_{34}N_6O_3$  (526.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 527

$(M+H+Na)^{++}$  = 275

$(M+2H)^{++}$  = 264

Beispiel 142

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-benzylamid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-benzylamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

$C_{24}H_{24}N_6O$  (412.5)

$R_f$ -Wert: 0.76 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 413$

Beispiel 143

1-Methyl-2-[N-[4-(N-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-carbonylamidino)-phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und dem Chlorameisensäureester von Diethylenglycolmonoethylether.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{34}H_{41}N_7O_7$  (659.8)

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 660$

$(M+H+Na)^{++} = 341.7$

Beispiel 144

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellts analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.



Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{26}H_{30}N_8O_3$  (502.6)

$R_f$ -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 503

$(M+H+Na)^{++}$  = 263

$(M+2H)^{++}$  = 252

#### Beispiel 145

3-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)-thiomethyl]-imidazo[4,5-b]-pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[(4-cyanophenyl)-thiomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{27}H_{28}N_6O_3S$  (516.63)

$R_f$ -Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 517

$(M+H+Na)^{++}$  = 270

#### Beispiel 146

3-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 82 % der Theorie,

$C_{27}H_{29}N_7O_3$  (499.58)

$R_f$ -Wert: 0.20 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

- 128 -

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 500  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 261.7

#### Beispiel 147

3-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)-thiomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[(4-amidinophenyl)-thiomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 88 % der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_6O_3S$  (488.56)

$R_f$ -Wert: 0.21 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 489  
 $(M+Na)^+$  = 511

#### Beispiel 148

3-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

$C_{25}H_{25}N_7O_3$  (471.52)

$R_f$ -Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 472  
 $(M+Na)^+$  = 494  
 $(M+2Na)^{++}$  = 258.6

Beispiel 149

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

2.54 g (6,2 mMol) 3-Nitro-4-methylamino-benzolsulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoffdruck über Palladium/Kohle (10%ig) in einem Gemisch aus 75 ml Ethanol und 75 ml Dichlormethan hydriert. Das so erhaltene rohe 3-Amino-4-methylamino-benzol-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurde ohne Reinigung in 30 ml Phosphoroxychlorid aufgenommen, dann 1.1 g (6,2 mMol) N-(4-Cyanophenyl)-glycin hinzugefügt und die Mischung zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in ca. 70 ml Wasser unter Kühlung eingetragen und auf diese Weise das überschüssige Phosphoroxychlorid zersetzt. Die so erhaltene Lösung wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und dreimal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (100 g Kieselgel; Laufmittel: Cyclohexan/Essigester = 2:3).

Ausbeute: 860 mg (26.8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 188-191°C

C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (517.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.52 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 518

(M+Na)<sup>+</sup> = 540

b) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

$C_{27}H_{30}N_6O_4S$  (534.6)

$R_f$ -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 535

$(M+H+Na)^{++}$  = 279

#### Beispiel 150

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{25}H_{30}N_8O_4S$  (538.6)

$R_f$ -Wert: 0.09 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 539

#### Beispiel 151

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-5-(2.3-dihydroindol-1-yl-sulfonyl)-benzimidazol-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-5-(2.3-dihydroindol-1-yl-sulfonyl)-benzimidazol und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

$R_f$ -Wert: 0.36 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

$C_{24}H_{24}N_6O_2S$  (460.6)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 461

Beispiel 152

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Reverse-Phase RP-18 Kieselgel; Methanol/5%ige Kochsalzlösung = 3:2)

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (506.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 507

(M+Na)<sup>+</sup> = 529

(M+2Na)<sup>++</sup> = 276

Beispiel 153

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-5-(isoindolin-2-yl-sulfonyl)-benzimidazol-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-aminomethyl]-5-(isoindolin-2-yl-sulfonyl)-benzimidazol und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

R<sub>f</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (460.6)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 461

Beispiel 154

2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a. 4-Methyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Zu einer Lösung von 3 ml konzentrierter Salzsäure und 4 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden unter Rühren bei 5°C 4.9 g (0.03 Mol) p-Tolylsäureethylester zugetropft und 1 Stunde unter Kühlung im Eisbad nachgerührt. Nach Erwärmung auf Raumtempera-

tur wurde auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 5.7 g (90 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.81 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

b. 4-(2-Dimethylaminovinyl)-3-nitro-benzoesäuremethylester

1.0 g (4.8 mMol) 4-Methyl-3-nitro-benzoesäureethylester, 0.74 g (6.2 mMol) Dimethylformamiddimethylacetal und 2 ml Dimethylformamid wurden unter Rühren 3 Stunden auf 140°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 1.2 g (100 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

c. 4-Formyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

1.2 g (4.8 mMol) 4-(2-Dimethylaminovinyl)-3-nitro-benzoesäuremethylester wurden in 120 ml Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) gelöst und nach Zugabe von 3.0 g (14.3 mMol) Natriummetaperiodat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde anschließend mit Wasser und Methylenchlorid verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Cyclohexan (1:3) eluiert.

Ausbeute: 0.6 g (63 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.63 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

d. 3-Amino-4-formyl-benzoesäuremethylester

Zu einer Lösung von 25 ml Ethanol/Eisessig/Wasser (2:2:1) wurden 0.6 g (2.9 mMol) 4-Formyl-3-nitro-benzoesäuremethylester, 1.2 g (21.4 mMol) Eisenpulver und 0.01 ml konzentrierter Salzsäure gegeben und unter Rühren 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Eisen abgetrennt, die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0.3 g (58 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.74 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9.5:0.5)

e. 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionylamino]-4-formyl-benzoesäure-methylester

1.0 g (5.6 mMol) 3-Amino-4-formyl-benzoesäuremethylester und 1.1 g (5.6 mMol) 4-Cyanophenylpropionsäurechlorid wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 0.7 g (5.6 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Cyclohexan (1:3) eluiert.

Ausbeute: 0.6 g (32 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

f. 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-carbonsäure-methylester

0.6 g (1.8 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionylamino]-4-formyl-benzoesäureethylester und 10 ml methanolische Ammoniaklösung wurden in einem Druckgefäß 36 Stunden geschüttelt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid, welches 0 bis 1 % Methanol enthielt, eluiert.

Ausbeute: 0.35 g (62 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.38 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

g. 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-carbonsäure

0.3 g (0.94 mMol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-carbonsäuremethylester wurden in 4.7 ml 1N Lithiumhydroxidlösung und 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 4.7 ml 1N Salzsäure zugegeben und 30 Minuten gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.30 g (100 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

h. 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

0.4 g (1.3 mMol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-carbonsäure und 5 ml Thionylchlorid wurden 60 Minuten bei 50°C gerührt. Anschließend wurde das Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit 0.24 g (1.3 mMol) 3-(N-Phenylamino)-propionsäuremethylester und 0.22 ml (1.3 mMol) N-Ethyldiisopropylamin versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum wurde an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid, welches 1 % Methanol enthielt, eluiert.

Ausbeute: 230 mg (37 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

i. 2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

230 mg (0.5 mMol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-chinazolin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden in 30 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand in 20 ml Ethanol aufgenommen, mit 0.5 g (5.0 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösemittels wurde das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (4:1) eluiert.

Ausbeute: 100 mg (39 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (495.59)

Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 496

Beispiel 155

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methylpyrazol-4-yl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-sulfonsäure-N-(1-methylpy-



razol-4-yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 95 % der Theorie,

$C_{23}H_{26}N_8O_4S$  (510.6)

$R_f$ -Wert: 0.53 (Reversed Phase Kieselgel RP-18, Methanol + 5%ige Kochsalz-Lösung)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 511

$(M+Na)^+$  = 533

$(M+2Na)^{++}$  = 278

### Beispiel 156

1-Methyl-2-[N-(3-amidino-pyridin-6-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 3-[(N-tert.Butoxycarbonyl-amino)acetylamino]-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

19.2 g (0.11 Mol) N-tert.Butyloxycarbonylglycin wurden in 175 ml Dimethylformamid gelöst, mit 35.2 g (0.11 Mol) O-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 11.0 g Triethylamin und 34.2 g (0.10 Mol) 3-Amino-4-methyl-amino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid versetzt und 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 5 l Eiswasser versetzt und 2 Stunden gerührt. Der gebildete graue Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Zusatz von Aktivkohle aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 39.85 g (80 % der Theorie),

$C_{25}H_{33}N_5O_6$  (499.6)

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b) 1-Methyl-2-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

10.0 g (0.02 Mol) 3-[(N-tert.Butoxycarbonyl-amino)acetylamino]-4-methylamino-benzoesäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 50 ml Eisessig gelöst und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel

abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und durch Zusatz von 2N Ammoniak auf pH 8 eingestellt. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigester wurden die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (50:1) und (25:1) eluiert wurde. Die gewünschten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 5.85 g (61 % der Theorie),

$C_{25}H_{31}N_5O_5$  (481.6)

$R_f$ -Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c) 1-Methyl-2-aminomethyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-trifluoracetat  
4.81 g (0.10 Mol) 1-Methyl-2-(N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid wurden in 25 ml Methylenchlorid gelöst, mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Ether verrührt. Die dabei gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3.15 g (68 % der Theorie),

$C_{20}H_{23}N_5O_3$  (381.4)

$R_f$ -Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

d) 1-Methyl-2-[N-(3-cyano-pyridin-6-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

1.5 g (3.25 mMol) 1-Methyl-2-aminomethyl-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-trifluoracetat wurden in 10 ml N-Ethyl-diisopropylamin verrührt und 15 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von 720 mg (5.25 mMol) 2-Chlor-5-cyano-pyridin wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf 125°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Verrühren mit ca. 20 ml Wasser wurde durch Zugabe von 1N Salzsäure pH 4 eingestellt und 3 x mit Essigester extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Methylenchlorid, später mit Methylenchlorid/Ethanol (25:1) und (19:1) eluiert wurde. Die gewünschten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1.05 g (67 % der Theorie),

$C_{26}H_{25}N_7O$  (483.6)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

e) 1-Methyl-2-[N-(3-amidino-pyridin-6-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(3-cyanopyridin-6-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{28}H_{28}N_8O_3$  (500.6)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 501$

#### Beispiel 157

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydroiodid

a) 4-Nitro-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)amid

16.7 g (0.1 Mol) 4-Nitrobenzoesäure wurden in 50 ml Thionylchlorid und 3 Tropfen Dimethylformamid 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum wurde das Rohprodukt in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Lösung von 18 g (0.1 Mol) N-(2-Methoxycarbonylethyl)anilin in 250 ml Tetrahydrofuran und 42 ml (0.3 Mol) Triethylamin getropft. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 250 ml Ethylacetat verdünnt und 2x mit 200 ml 14%iger Kochsalzlösung gewaschen. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel und Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid) isoliert man ein gelbes Öl, das langsam erstarrte.

Ausbeute: 32.6 g (100 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

b) 4-Amino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)amid  
22 g (67 mMol) 4-Nitro-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden in 500 ml Methanol mit 2 g 10%igem Palladium auf Kohle bei 3 bar Wasserstoffdruck 3 Stunden lang hydriert. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde mit 100 ml Ether gewaschen und das weiße kristalline Produkt direkt weiter umgesetzt.

Ausbeute: 18.6 g (94 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c) 2-Methyl-3-thiomethyl-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

26.8 g (91 mMol) 4-Amino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)amid wurden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, auf -70°C gekühlt und innerhalb von 30 Minuten mit frisch hergestelltem tert. Butylhypochlorit (M. J. Mintz et al., Organic Synthesis, Coll. Vol. 5, Seite 184) versetzt. Es wurde 2 Stunden bei -70°C gerührt, dann wurden 9.46 g (91 mMol) Methylthioacetone in 40 ml Methylenchlorid innerhalb von 10 Minuten zugegeben und weitere 1.5 Stunden gerührt. Anschließend wurden 12.7 ml (9.1 g, 91 mMol) Triethylamin in 25 ml Methylenchlorid zugegeben. Es wurde 30 Minuten bei -78°C belassen und dann langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2x Waschen mit je 50 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man nach Reinigung durch Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 2:8 bis 3:7) eine weiße amorphe Substanz.

Ausbeute: 24.1 g (69 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (382.49)

Massenspektrum: (M)<sup>+</sup> = 382

d) 1-tert-Butoxycarbonyl-2-methyl-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

8.9 g (23 mMol) 2-Methyl-3-thiomethyl-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden in 600 ml Ethanol gelöst, mit ca. 150 mg Raney-Nickel versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (analog P.G. Gassman et al., Organic Synthesis Coll. Vol. 6, Seite 601). Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt (8 g) wurde in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, mit 150 mg Dimethylaminopyridin und 6.84 g (32 mMol) Pyrokohlensäure-di-tert.butylester versetzt und 2.5 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:4) gereinigt.

Ausbeute: 10.0 g (98 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

e) 2-[N-(4-Cyanophenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

3.5 g (8 mMol) 1-tert.Butoxycarbonyl-2-methyl-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden in 80 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 1.5 g (8.4 mMol) N-Brom-succinimid und 20 mg Azobisisobutyronitril versetzt und 2.5 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde die noch warme Lösung filtriert, das erhaltene Filtrat mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in 30 ml N-Ethyl-diisopropylamin gelöst, mit 1.0 g (8 mMol) 4-Aminobenzonitril versetzt und 2.5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4 bis 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.1 g (30 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

f) 1-Methyl-2-[N-(4-thiocarbamoyl-phenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid  
1.5 g (3.3 mMol) 2-[N-(4-Cyanophenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden in 60 ml Xylol gelöst, mit 0.45 g (3.3 mMol) Kaliumcarbonat und 0.5 ml (3.3 mMol) p-Toluolsulfonsäuremethylester versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden nochmals dieselben Mengen Kaliumcarbonat und Toluolsulfonsäuremethylester zugegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Es wurde filtriert und mit Aceton gewaschen. Nach Einengen des so erhaltenen Filtrats wurde der erhaltene Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:4 bis 2:3) gereinigt. Das erhaltene N-methylierte Indol (Ausbeute: 0.64 g, 41 % der Theorie) wurde in 20 ml Pyridin gelöst und mit 0.67 ml (1.37 mMol) Triethylamin versetzt. Anschließend wurde in die so erhaltene Lösung Schwefelwasserstoffgas eingeleitet. Nach 4.5 Tagen wurde 30 Minuten lang Stickstoff durch die Reaktionslösung geleitet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol 99:1 bis 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 0.30 g (43 % der Theorie),

$C_{28}H_{28}N_4O_3S$  (500.62)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 501$

$(M+Na)^+ = 523$

g) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydroiodid  
0.30 g (0.60 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-thiocarbamoyl)-phenyl)-aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden zusammen mit 0.75 ml (12 mMol) Methyl-

iodid in 20 ml Aceton gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt zusammen mit 1.0 g Ammoniumacetat in 12 ml Ethanol und 5 ml Methylenchlorid 20 Stunden bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand mittels Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}N_5O_3$  (483.58)

$R_f$ -Wert: 0.20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ 1 Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

### Beispiel 158

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) aminomethyl] -thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amidhydrochlorid

---

#### a) Methoxyessigsäureiminoethylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 35.5 g (0.50 Mol) Methoxyacetonitril in 29 ml (23 g , 0.50 Mol) Ethanol und 30 ml absolutem Diethylether wurde auf 0°C gekühlt und innerhalb von 1 Stunde 22.5 g (0.62 Mol) Chlorwasserstoff-Gas eingeleitet, wobei gegen Ende der Gaseinleitung das Reaktionsprodukt auskristallisierte. Zur Vervollständigung der Fällung wurde mit 130 ml Diethylether versetzt und die farblosen Nadeln abfiltriert.

Ausbeute: 66.4 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 117-118°C.

#### b) 4-Hydroxymethyl-2-methoxymethyl-imidazol

Ein Gemisch aus 30.6 g (0.20 Mol) Methoxyessigsäureiminoethylester-hydrochlorid, 18 g (0.20 Mol) 1.3-Dihydroxyaceton und 200 ml flüssigem Ammoniak wurde 3 Stunden im Rührautoklaven bei einem Druck von 27 bar auf 68°C erhitzt (analog: P. Dziuron et al. Arch. Pharm. 307, 1974, S.470). Anschließend wurde der Ammoniak entfernt und mit 200 ml Methylenchlorid versetzt. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und der erhaltene Rückstand chromatographisch gereinigt (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Ethanol = 90:10 bis 85:15).

Ausbeute: 26.7 g (94 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_6H_{10}N_2O_2$  (142.20)

Massenspektrum:  $(M)^+ = 142$

c) 4-Hydroxymethyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol als 1:1 Gemisch mit 5-Hydroxymethyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol  
Ein Gemisch aus 7.1 g (50 mMol) 4-Hydroxymethyl-2-methoxymethylimidazol, 3.0 g (53 mMol) pulverisiertem Kaliumhydroxid und 3.4 ml (0.55 mMol) Methyljodid wurde in 100 ml Dimethylformamid 4 Stunden auf 50°C erhitzt (analog I. Sinclair et al., J. Med. Chem., 29, 1986, 261). Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1 bis 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 6.1 g (78 % der Theorie; 1:1 Gemisch der beiden Regioisomere)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d) 5-Chlor-4-hydroxymethyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol  
Ein 1:1-Gemisch aus 7.7 g (49 mMol) 4-Hydroxymethyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol und 5-Hydroxymethyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol sowie 7.3 g (55 mMol) N-Chlor-succinimid wurde in 48 ml Ethylenglykolmonoethylether und 70 ml Dioxan 10 Stunden auf 50°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1 bis 90:10) zur isomerenreinen Titelverbindung gereinigt.

Ausbeute: 3.4 g (36 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e) 5-Chlor-4-formyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol  
3.4 g (18 mMol) 5-Chlor-4-hydroxymethyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und im 2-Stunden-Abstand mit Mangandioxid (2 x 6.0 g, insgesamt 0.14 Mol) versetzt. Nach 4 Stunden wurde die anorganische Komponente abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 3.0 g (89 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)



f) 1-Methyl-2-methoxymethyl-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäureethylester

Zu einer frisch hergestellten Natriumethanolat-Lösung (aus 391 mg, 17 mMol Natrium) in 15 ml Ethanol tropfte man 1.9 ml (2.1 g, 17 mMol) Thioglykolsäureethylester. Nach 1-stündigen Rühren bei Raumtemperatur gab man 1.6 g (8.5 mMol) 5-Chlor-4-formyl-2-methoxymethyl-1-methyl-imidazol in 20 ml absolutem Ethanol zu und erhitzte auf 80°C (analog B. Iddon et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1987, 1457). Nach 5 Stunden destillierte man das Lösungsmittel ab, nahm den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid auf und wusch mit 20 ml Wasser. Die wäßrige Phase wurde nochmals mit 20 ml Methylenchlorid gewaschen und anschließend die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Aluminiumoxid; Methylenchlorid) gereinigt.

Ausbeute: 1.0 g (46 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (254.31)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 255

(M+Na)<sup>+</sup> = 277

g) 1-Methyl-2-methoxymethyl-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure

Zu einer Lösung von 0.90 g (3.54 mMol) 1-Methyl-2-methoxymethyl-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäureethylester in 30 ml Ethanol tropfte man 5 ml 2 N Natronlauge und rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 5 ml Wasser aufgenommen und mit 10 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 6 ml 2N Salzsäure angesäuert, auf 0°C gekühlt und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert.

Ausbeute: 0.50 g (63% der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (226.26)

Massenspektrum: (M)<sup>+</sup> = 226

h) 1-Methyl-2-methoxymethyl-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Eine Suspension aus 0.50 g (2.2 mMol) 1-Methyl-2-methoxymethyl-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure in 20 ml Methylenchlorid wurde mit 2.0 ml (3.2 g, 27 mMol) Thionylchlorid versetzt und 60 Minuten am Rückfluß gekocht, dabei löste sich der Feststoff allmählich auf. Nach Abdestillieren der flüssigen Komponenten wurde das Rohprodukt noch 2x in Methylenchlorid aufgenommen. Nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels wurde das rohe Säurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und zu einem Gemisch aus 0.42 g (2.3 mMol) N-(2-Methoxycarbonylethyl)anilin und 0.92 ml (6.6 mMol) Triethylamin in 30 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach 16-stündigem Rühren bei 50°C wurde das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 100:1) gereinigt. Ausbeute: 0.66 g (77% der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

i) 1-Methyl-2-(N-4-cyanophenylaminomethyl)-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Zu einer Lösung von 0.73 g (1.88 mMol) 1-Methyl-2-methoxymethyl-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid in 30 ml Methylenchlorid tropfte man bei 5°C 2.9 ml (2.9 mMol) einer 1-molaren Lösung aus Bortribromid in Methylenchlorid. Nach 16-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat versetzte man mit 14 ml N-Ethyl-diisopropylamin und 0.43 g (3.64 mMol) 4-Aminobenzonitril. Anschließend wurde das Methylenchlorid im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand 1 Stunde auf 50°C erhitzt und danach das restliche Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Man erhielt nach Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 99:1 bis 97:3) ein gelbes langsam erstarrendes Öl. Ausbeute: 0.37 g (42% der Theorie),  
R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1  
+ einige Tropfen Ammoniak)

j) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-thieno[2.3-d]-imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

0.38 g (0.80 mMol) 1-Methyl-2-(N-4-cyanophenylaminomethyl)-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid wurden in 40 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol 5 Stunden erst bei 0°C, später bei Raumtemperatur gerührt bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei maximal 28°C Badtemperatur abdestilliert, der ölige Rückstand wurde in 40 ml absolutem Ethanol aufgenommen und mit 1.1 g Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt durch Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1 bis 4:1) gereinigt.

Ausbeute : 57 % der Theorie

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (504.62)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1  
+ einige Tropfen Essigsäure)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 505  
(M+H+Na)<sup>++</sup> = 264

#### Beispiel 159

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-thieno[2.3-d]imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 85 % der Theorie,

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (476.56)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.36 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol  
+ 5 % Kochsalz-Lösung)

- 146 -

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 477  
 $(M+Na)^+$  = 499  
 $(M+2Na)^{++}$  = 250

Beispiel 160

1-Methyl-3-[N-(4-amidinophenyl)thiomethyl]-chinoxalin-2-on-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 1-Methyl-3-[N-(4-cyanophenyl)thiomethyl]-chinoxalin-2-on-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid

Eine Lösung aus 2.5 g (7.6 mMol) 3-Amino-4-methylamino-benzoesäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid und 2.4 g

(9.6 mMol) 3-(4-Cyanophenyl)thio-2-oxo-propionsäureethylester wurden in 50 ml Ethanol 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das erhaltene Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid).

Ausbeute: 1.6 g (40 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

b) 1-Methyl-3-[N-(4-amidinophenyl)thiomethyl]-chinoxalin-2-on-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-Methyl-3-[N-(4-cyanophenyl)thiomethyl]-chinoxalin-2-on-6-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

$C_{28}H_{27}N_5O_4S$  (543.64)

$R_f$ -Wert: 0.25 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 544  
 $(M+Na)^+$  = 566

Beispiel 161

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

a) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid  
1.4 g (4.6 mMol) 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure (hergestellt aus 4-Brom-1-(4-cyanophenyl)-1-penten-3-on und 2-Aminopyridin-4-carbonsäuremethylester analog Y. Katsura et al. Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1424-1438) wurden in 15 ml Thionylchlorid suspendiert und bis zur vollständigen Lösung 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids wurde das Säurechlorid ohne weitere Reinigung in 15 ml Pyridin gelöst und bei 0°C mit 1.0 g (5.2 mMol) N-(2-ethoxycarbonylethyl)anilin versetzt. Nach 1 Stunde wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 15 ml 1N Salzsäure gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Chromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 0 bis 2 %) erhielt man ein braunes Öl.

Ausbeute: 1.48 g (64 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.73 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:1)

b) 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (497.60)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.23 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 498$

### Beispiel 162

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_5O_3$  (469.55)

$R_f$ -Wert: 0.19 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:

$(M+H)^+$	= 470
$(M+Na)^+$	= 492
$(M+2H)^{++}$	= 235.7
$(M+H+Na)^{++}$	= 246.7
$(M+2Na)^{++}$	= 257.7

### Beispiel 163

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[(N-ethoxycarbonylethyl-N-methyl)-2-aminoethyl]-amid-dihydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[(N-ethoxycarbonylethyl-N-methyl)-2-aminoethyl]-amid und ethanolsalzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

$C_{31}H_{37}N_7O_3$  (555.7)

$R_f$ -Wert: 0.24 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:

$(M+H)^+$	= 556
$(M+H+Na)^{++}$	= 289.8
$(M+2H)^{++}$	= 278.8

Beispiel 164

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- [(N-hydroxycarbonylethyl-N-methyl) -2-aminoethyl] -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- [(N-ethoxycarbonylethyl-N-methyl) -2-aminoethyl] -amid-dihydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{29}H_{33}N_7O_3$  (527.6)

$R_f$ -Wert: 0.43 (Reversed Phase Kieselgel RP-18; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalz-Lösung = 6:4)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 528  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 275.6  
 $(M+2H)^{++}$  = 264.6

Beispiel 165

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (3-hydroxy-n-propyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (3-benzyloxy-n-propyl) -amid-hydrochlorid durch Hydrieren über Palladium/Kohle (10%) bei 5 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

$C_{26}H_{28}N_6O_2$  (456.6)

$R_f$ -Wert: 0.70 (Reversed Phase Kieselgel RP-18; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalz-Lösung = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 457  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 240

Beispiel 166

1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-hexyloxycarbonylamidino) phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-hexyloxycarbonylamidino) phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid und Natronlauge.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

$C_{32}H_{37}N_7O_5$  (599.7)

$R_f$ -Wert: 0.22 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 600  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 311.7  
 $(M+2H)^{++}$  = 300.8  
 $(M+2Na)^{++}$  = 322.8

Beispiel 167

1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-hexyloxycarbonylamidino) phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (3-hydroxy-n-propyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 165 aus 1-Methyl-2- [N- [4- (N-n-hexyloxycarbonylamidino) phenyl] -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N- (3-benzyloxy-n-propyl) -amid durch katalytische Debenzylierung.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

$C_{33}H_{40}N_6O_4$  (584.7)

$R_f$ -Wert: 0.39 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1 )

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 585  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 304  
 $(M+Na)^+$  = 607



Beispiel 168

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-fluorphenyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2- [N- (4-cyanophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-fluorphenyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}FN_6O_3$  (516.6)

$R_f$ -Wert: 0.31 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1 )

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 517

$(M+H+Na)^{++}$  = 270

Beispiel 169

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (4-fluorphenyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2- [N- (4-cyanophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (4-fluorphenyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{28}H_{29}FN_6O_3$  (516.6)

$R_f$ -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 517

$(M+H+Na)^{++}$  = 270

Beispiel 170

1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-fluorphenyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidinophenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (3-fluorphenyl) -N- (2-hydroxycarbonylethyl) -amid

yl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}FN_6O_3$  (488.5)

$R_f$ -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 489

$(M+Na)^+$  = 511

$(M+2Na)^{++}$  = 267

#### Beispiel 171

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-fluorphenyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

$C_{26}H_{25}FN_6O_3$  (488.5)

$R_f$ -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 489

$(M+Na)^+$  = 511

$(M+2Na)^{++}$  = 267

#### Beispiel 172

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

$C_{29}H_{32}N_6O_4$  (528.6)

$R_f$ -Wert: 0.13 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 529  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 276  
 $(M+2H)^{++}$  = 265

#### Beispiel 173

1-Methyl-2-[N-[4-(N-4-ethylbenzoylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und 4-Ethylbenzoylchlorid.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{36}H_{37}N_7O_4$  (631.7)

$R_f$ -Wert: 0.78 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 632  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 327.8  
 $(M+Na)^+$  = 654

#### Beispiel 174

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäurebenzylester.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{35}H_{35}N_7O_5$  (633.6)

$R_f$ -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 634  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 328.8  
 $(M+Na)^+$  = 656

Beispiel 175

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestelllt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (500.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 501

(M+Na)<sup>+</sup> = 523

(M+2Na)<sup>++</sup> = 273

Beispiel 176

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestelllt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (529.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.16 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 530

Beispiel 177

1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_7O_4$  (501.6)

$R_f$ -Wert: 0.12 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 502$

Beispiel 178

1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellts analog Beispiel 104 aus 1-Methyl-2-[N-[4-(N-benzyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und Natronlauge.

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{33}H_{31}N_7O_5$  (605.7)

$R_f$ -Wert: 0.26 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:

$(M+H)^+$	= 606
$(M+Na)^+$	= 628
$(M-H+2Na)^+$	= 650
$(M+2H)^{++}$	= 303.8
$(M+H+Na)^{++}$	= 314.8
$(M+2Na)^{++}$	= 325.7

Beispiel 179

1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-benzyloxy-n-propyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25 aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyano-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-benzyloxy-n-propyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

$C_{33}H_{34}N_6O_2$  (546.7)

$R_f$ -Wert: 0.19 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 4:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 547

$(M+H+Na)^{++}$  = 285

Beispiel 180

1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-benzyloxy-n-propyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-benzyloxy-n-propyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

$C_{40}H_{46}N_6O_4$  (674.9)

$R_f$ -Wert: 0.46 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 675

$(M+H+Na)^{++}$  = 349

$(M+Na)^+$  = 697

$(M+K)^+$  = 713

Beispiel 181

3-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-Methyl-2-[2-(4-cyanophenyl)ethyl]-imidazo[1.2-a]pyridin-7-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_6O_3$  (498.59)

$R_f$ -Wert: 0.42 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 50:45:5)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 499  
 $(M+2Na)^{++}$  = 272  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 261  
 $(M+2H)^{++}$  = 250

Beispiel 182

1-Methyl-2-[N-(3-amidino-pyridin-6-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(3-cyanopyridin-6-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid und Natronlauge.

Ausbeute: 40 % der Theorie,

$C_{24}H_{24}N_8O_3$  (472.9)

$R_f$ -Wert: 0.67 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; Methanol/5%ige Kochsalz-Lösung = 1:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 473

Beispiel 183

1-Methyl-2-[N-[4-(N-hydroxylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-[2-(methansulfonylaminocarbonyl)-ethyl]-amid

---

a. 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-[2-(methansulfonylaminocarbonyl)-ethyl]-amid

---

2.0 g (4.5 mMol) 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl)ethyl)-amid und 0.73 g (4.7 mMol) Carbonyldiimidazol wurden in 80 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Dimethylformamid gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 90°C gerührt. Parallel dazu wurden 0.55 g (5.8 mMol) Methansulfonsäureamid und 0.28 g (5.8 mMol) Natriumhydrid in 15 ml Dimethylformamid suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde diese Suspension bei Raumtemperatur zur Tetrahydrofuran-Lösung zugegeben. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wurden 50 ml Wasser zugesetzt und der pH-Wert auf 6.8 eingestellt. Die Lösung wurde 4x mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid/Ethanol (40:1)). Die gewünschten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1.05 g (44 % der Theorie),

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (531.6)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9:1)

b. 1-Methyl-2-[N-[4-(N-hydroxylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-[2-(methansulfonylaminocarbonyl)-ethyl]-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 96 aus 1-Methyl-2-[N-(4-cyanophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-[2-(methansulfonylaminocarbonyl)-ethyl]-amid und Hydroxylamin.

Ausbeute: 27 % der Theorie,

C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>S (564.6)



R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 7:3 +  
1 % Eisessig)

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 565  
(M+Na)<sup>+</sup> = 587

#### Beispiel 184

1-Methyl-2-[N-(5-amidino-thiazol-2-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(5-cyano-thiazol-2-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

#### Beispiel 185

1-Methyl-2-[N-(5-amidino-thiazol-2-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(5-amidino-thiazol-2-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Beispiel 186

1-Methyl-2-[N-(2-amidino-pyrazin-5-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid

---

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 1-Methyl-2-[N-(2-cyano-pyrazin-5-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

$C_{25}H_{27}N_9O_3$  (501.6)

$R_f$ -Wert: 0.28 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1  
+ 1 % Eisessig)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 502

$(M+H+Na)^{++}$  = 262.5

Beispiel 187

1-Methyl-2-[N-(2-amidino-pyrazin-5-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 26 aus 1-Methyl-2-[N-(2-amidino-pyrazin-5-yl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Natronlauge.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

$C_{23}H_{23}N_9O_3$  (473.5)

$R_f$ -Wert: 0.55 (Reversed Phase Kieselgel RP-8; 5%ige Kochsalz-Lösung/Methanol = 6:4)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 474

$(M+Na)^+$  = 496.6

Beispiel 188

1-Methyl-2-[2-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)-ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)-ethyl]-amid und Chlorameisensäure-n-hexylester.

Beispiel 189

1-Methyl-2-[N-(2-methoxy-4-n-pentoxycarbonylamidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-pentylester.

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (642.7)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1 )

EKA-Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 643

(M+H+Na)<sup>++</sup> = 333.4

Beispiel 190

1-Methyl-2-[N-(4-n-heptyloxycarbonylamidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-

- 162 -

N-phenyl-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-heptylester.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

$C_{37}H_{46}N_6O_6$  (670.8)

$R_f$ -Wert: 0.56 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 671  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 347.4

#### Beispiel 191

1-Methyl-2-[N-(4-ethoxycarbonylamidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-ethylester.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

$C_{31}H_{35}N_7O_6$  (601.7)

$R_f$ -Wert: 0.44 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 602  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 312.8

#### Beispiel 192

1-Methyl-2-[N-(2-methoxy-4-n-pentoxycarbonylamidino-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-pentylester.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

$C_{34}H_{41}N_7O_6$  (643.7)

$R_f$ -Wert: 0.49 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

- 163 -

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 644  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 333.9

### Beispiel 193

1-Methyl-2- [N- (2-methoxy-4-n-heptyloxycarbonylamidino-phenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid

---

Hergestellt analog Beispiel 90 aus 1-Methyl-2- [N- (4-amidino-2-methoxy-phenyl) -aminomethyl] -benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N- (2-pyridyl) -N- (2-ethoxycarbonylethyl) -amid-hydrochlorid und Chlorameisensäure-n-heptylester.

Ausbeute: 55 % der Theorie,

$C_{36}H_{45}N_7O_6$  (671.8)

$R_f$ -Wert: 0.54 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

EKA-Massenspektrum:  $(M+H)^+$  = 672  
 $(M+H+Na)^{++}$  = 347.9

### Beispiel 194

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 195

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

---

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 196

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstgrke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-

- 165 -

mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

### Beispiel 197

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

### Beispiel 198

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

---

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 199****Kapseln mit 350 mg Wirkstoff****Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

**Beispiel 200****Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff****1 Zäpfchen enthält:**

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg

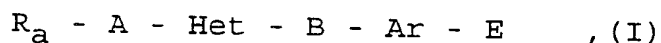


- 167 -

Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Patentansprüche

1. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

A eine mit dem Benzo-, Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino-, Pyridazino- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest  $R_1$  enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe darstellt,

E eine Cyano- oder R<sub>b</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der

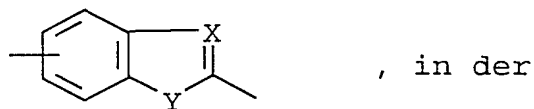
R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclen der Formel

- 169 -



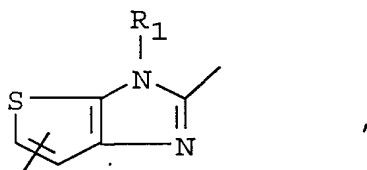
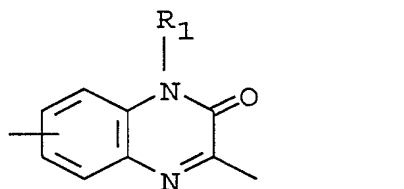
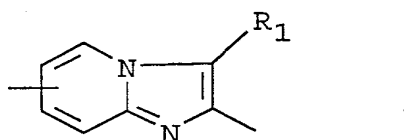
X ein Stickstoffatom und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtangulare Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

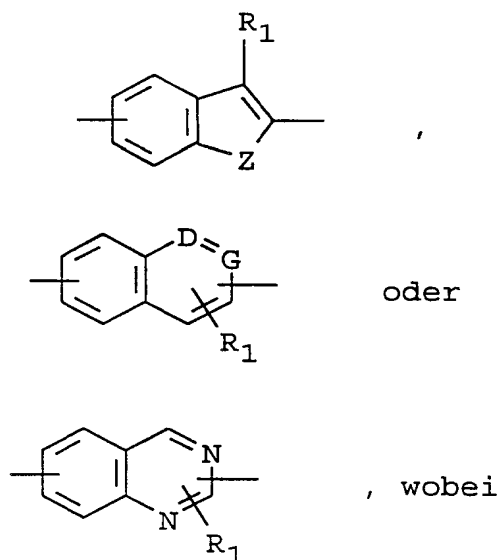
oder X eine gegebenenfalls durch den Rest R<sub>1</sub> substituierte Methingruppe, wobei R<sub>1</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

Y ein gegebenenfalls durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln



- 170 -



$R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder G ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder G eine Methingruppe darstellen,

und  $R_a$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Trifluorsulfonylamino-, Trifluorsulfonylaminocarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Al-

- 171 -

kyl)-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Piperidinygruppe und

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine C<sub>3-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>3-6</sub>-Alkynylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Thienyl- oder Imidazolylgruppe oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine mit dem Benzo-, Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino-, Pyridazino- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest R<sub>1</sub> enthalten können,

- 172 -

B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder  $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellt,

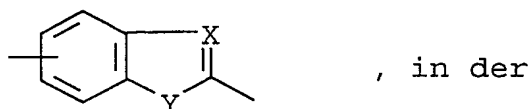
E eine  $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

Het einen bicyclischen Heterocyclus der Formel



X ein Stickstoffatom und

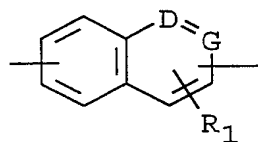
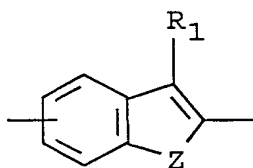
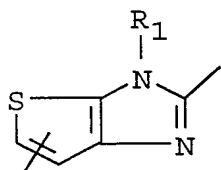
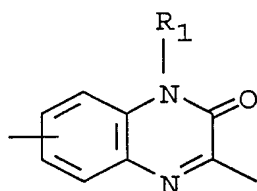
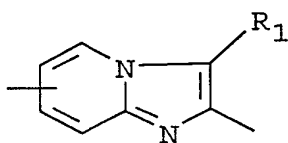
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom, wobei zusätzlich eine oder zwei nichtanguläre Methingruppen in dem Phenylteil des vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclus jeweils durch ein Stickstoffatom ersetzt sein können,

- 173 -

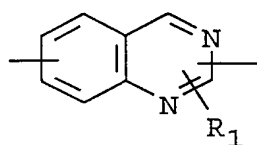
oder X eine gegebenenfalls durch den Rest  $R_1$  substituierte Methingruppe, wobei  $R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, und

Y ein gegebenenfalls durch eine  $C_{1-6}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe substituiertes Stickstoffatom darstellen,

oder Het eine Gruppe der Formeln



oder



, wobei

$R_1$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 174 -

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

einer der Reste D oder G ein Stickstoffatom und der andere der Reste D oder G eine Methingruppe darstellen,

und  $R_a$  eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, wobei die  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe zusätzlich durch eine Carboxylgruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann,

oder eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Trifluorsulfonylamino-, Trifluorsulfonylaminocarbonyl- oder 1H-Tetrazolylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-4}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Piperidinygruppe und

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe, eine  $C_{3-6}$ -Alkenyl- oder Alkinylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der  $R_2NR_3$ -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte



- 175 -

Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Benzyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyrazolyl-, Pyrrolyl-, Thienyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Imidazolyl- oder Piperidinylgruppe oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, deren Tautomere, deren Prodrugs, deren Doppelprodrugs, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine mit dem Benzo-, Pyrido-, Pyrimido-, Pyrazino-, Pyridazino- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest R<sub>1</sub> enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt sein kann, wobei

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt,

E eine R<sub>b</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-, C<sub>1-9</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxy-carbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl-, Benzoyl-, p-C<sub>1-3</sub>-Alkyl-benzoyl- oder Pyridinoylgruppe, wobei der Ethoxyteil in 2-Stellung der vorstehend erwähnten C<sub>1-9</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe zusätzlich durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-

- 176 -

sulfonyl- oder 2-(C<sub>1-3</sub>-Alkoxy)-ethylgruppe substituiert sein kann, darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine Methyl Ethyl- oder Methoxygruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-benzimidazolylen-, 1-Cyclopropyl-2,5-benzimidazolylen-, 2,5-Benzthiazolylen-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-indolylen-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-imidazo[4,5-b]pyridinylen-, 3-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,7-imidazo[1,2-a]pyridinylen- oder 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-2,5-thieno[2,3-d]imidazolylengruppe und

R<sub>a</sub> eine R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-Gruppe, in der

R<sub>2</sub> eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylaminocarbonyl- oder 1H-Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkoxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminogruppe substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann,

R<sub>3</sub> eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine Propargylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der R<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>-Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Pyrazolyl-, Pyridazolyl- oder Pyridinylgruppe oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alk-

oxycarbonylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an welche zusätzlich ein Phenylring ankondensiert sein kann, darstellen.

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine mit dem Benzo-, Pyrido- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonyl- oder Sulfonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Teile außerdem keinen Rest  $R_1$  enthalten können,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine  $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

E eine  $R_DNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

$R_D$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-,  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzoyl-,  $p$ - $C_{1-3}$ -Alkyl-benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, wobei der Ethoxyteil in 2-Stellung der vorstehend erwähnten  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonylgruppe zusätzlich durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- oder 2-( $C_{1-3}$ -Alkoxy)-ethylgruppe substituiert sein kann, darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine Methyl-, Ethyl- oder Methoxygruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen 1-Methyl-2,5-benzimidazolylen-, 1-Cyclopropyl-2,5-benzimidazolylen-, 2,5-Benzthiazolylen-, 1-Methyl-2,5-indolylen-, 1-Methyl-2,5-imidazo[4,5-b]pyridinylen-, 3-Methyl-2,7-imidazo[1,2-a]pyridinylen- oder 1-Methyl-2,5-thieno[2,3-d]-imidazolylengruppe und

- 178 -

$R_a$  eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Methylsulfonylamino-carbonyl- oder 1H-Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

$R_3$  eine Propargylgruppe, wobei der ungesättigte Teil nicht direkt mit dem Stickstoffatom der  $R_2NR_3$ -Gruppe verknüpft sein kann, eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe oder eine Pyridinylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Disubstituierte bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

A eine mit dem Benzo- oder Thienoteil des Restes Het verknüpfte Carbonylgruppe,

B eine Ethylengruppe, in der die Methylengruppe, die mit dem Rest Ar verknüpft ist, durch eine  $-NR_1$ -Gruppe ersetzt sein kann, wobei

$R_1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

E eine  $R_bNH-C(=NH)$ -Gruppe, in der

- 179 -

$R_b$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy-,  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonyl-, Cyclohexyloxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Benzoyl-, p- $C_{1-3}$ -Alkyl-benzoyl- oder Nicotinoylgruppe, wobei der Ethoxyteil in 2-Stellung der vorstehend erwähnten  $C_{1-9}$ -Alkoxy-carbonylgruppe zusätzlich durch eine Methylsulfonyl- oder 2-Ethoxy-ethylgruppe substituiert sein kann, darstellt,

Ar eine gegebenenfalls durch eine Methoxygruppe substituierte 1,4-Phenylengruppe oder eine 2,5-Thienylengruppe,

Het einen 1-Methyl-2,5-benzimidazolylen-, 2,5-Benzthiazolylen-, 1-Methyl-2,5-indolylen- oder 1-Methyl-2,5-thieno[2,3-d]imidazolylengruppe und

$R_a$  eine  $R_2NR_3$ -Gruppe, in der

$R_2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-,  $C_{1-6}$ -Alkyloxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl-, Methylsulfonylamino-carbonyl- oder 1H-Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxy-, Benzyloxy-, Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-amino-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkylamino-, N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-carboxy- $C_{1-3}$ -alkylamino- oder N-( $C_{1-3}$ -Alkyl)- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkylaminogruppe substituierte  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen das zum benachbarten Stickstoffatom stehende  $\alpha$ -Kohlenstoffatom nicht substituiert sein kann, und

$R_3$  eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe oder eine 2-Pyridinylgruppe darstellen,

bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- 180 -

- (a) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-aminomethyl]-benzthiazol-5-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-carboxyethyl)-amid,
- (b) 2-[N-(4-Amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzthiazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (c) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (d) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amid,
- (e) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(hydroxycarbonylmethyl)-amid,
- (f) 1-Methyl-2-[2-(2-amidinothiophen-5-yl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (g) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (h) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (i) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,
- (j) 1-Methyl-2-[2-(4-amidinophenyl)ethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid,
- (k) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-amid,
- (l) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(m) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid,

(n) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-N-methyl-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(o) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-[(N-hydroxycarbonylethyl-N-methyl)-2-aminoethyl]-amid,

(p) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(3-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(q) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(4-fluorphenyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(r) 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-amid,

(s) 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

(t) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-indol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-methoxycarbonylethyl)-amid und

(u) 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)aminomethyl]-thieno[2.3-d]-imidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid,

deren Tautomere, deren Prodrugs, deren Doppelprodrugs, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-phenyl-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid, dessen Prodrugs, dessen Doppelprodrugs und dessen Salze.

8. 1-Methyl-2-[N-(4-amidinophenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid, dessen Prodrugs, dessen Doppelprodrugs und dessen Salze.

9. 1-Methyl-2-[N-(4-amidino-2-methoxy-phenyl)-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-amid, dessen Prodrugs, dessen Doppelprodrugs und dessen Salze.

10. 1-Methyl-2-[N-[4-(N-n-hexyloxycarbonylamidino)phenyl]-aminomethyl]-benzimidazol-5-yl-carbonsäure-N-(2-pyridyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-amid und dessen Salze.

11. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, in denen E eine  $R_pNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt.

12. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, in denen E eine  $R_pNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 11 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

13. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, in denen E eine  $R_pNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

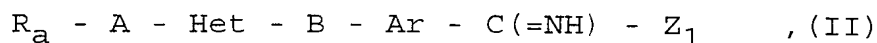
14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 123, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, in denen E eine  $R_pNH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, oder ein Salz



gemäß Anspruch 11 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß

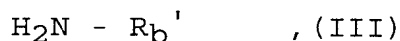
a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine  $R_b\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe bedeutet, in der  $R_b$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, Ar, Het und  $R_a$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und

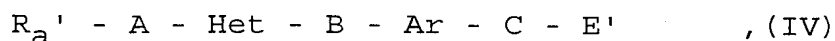
$Z_1$  eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_b'$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_a$ -A-Gruppe und E mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, daß die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert ist oder die  $R_a$ -A-Gruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert ist und E eine  $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt oder die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine  $\text{NH}_2-\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



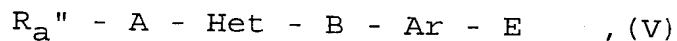
in der

A, B, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und

die  $R_a'$ -A-Gruppe und E' die für die  $R_a$ -A-Gruppe und E in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß die  $R_a'$ -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert ist oder E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt und die  $R_a'$ -A-Gruppe die für die  $R_a$ -A-Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten Bedeutungen aufweist oder die  $R_a'$ -A-Gruppe eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe enthält und E' eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe überführbare Gruppe darstellt,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der die  $R_a$ -A-Gruppe und E mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, daß die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert ist oder die  $R_a$ -A-Gruppe die in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten Bedeutungen aufweist und E eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt oder die  $R_a$ -A-Gruppe eine Carboxygruppe enthält und E eine  $NH_2-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, übergeführt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die  $R_a$ -A-Gruppe eine der bei der Definition der  $R_a$ -A-Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten Estergruppen enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, E, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und

$R_a''$ -A-Gruppe die für die  $R_a$ -A-Gruppe in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß die  $R_a''$ -A-Gruppe eine Carboxylgruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

$R_7$  der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der  $R_6$ -CO-O- $(R_5CR_6)$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen

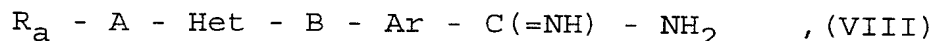
oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_8$  der Alkylteil einer der in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der  $R_6$ -CO-O- $(R_5CR_6)$ -Gruppe für eine Carboxylgruppe und  $Z_2$  eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_b$  einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$ , A, Het, B und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

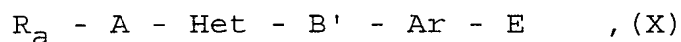


in der

R<sub>5</sub> einen in vivo abspaltbaren Rest und

Z<sub>2</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

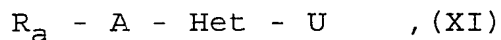


in der

A, E, Ar, Het und R<sub>a</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert sind und

B' eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Sulfenyl- oder Sulfinylgruppe ersetzt ist, darstellt, oxidiert wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und B eine Ethylengruppe, in der eine Methylengruppe, die entweder mit dem Rest Het oder Ar verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl- oder -NR<sub>1</sub>-Gruppe ersetzt ist, darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



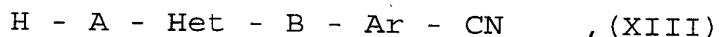
in denen

R<sub>a</sub>, A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind,

einer der Reste U oder V eine HO-, HS-, HOSO-, HOSO<sub>2</sub>- oder HNR<sub>1</sub>-Gruppe und der andere der Reste eine Z<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe darstellen, wobei R<sub>1</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 10 definiert ist

und  $Z_3$  eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

g. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der E eine Cyanogruppe und  $R_a$  eine  $R_2NR_3$ -Gruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

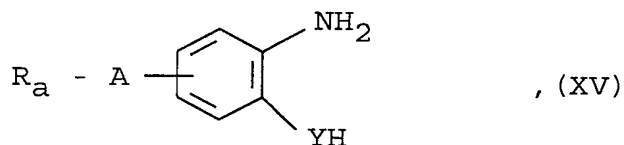
A, B, Het und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

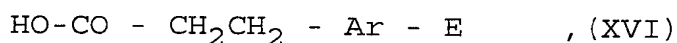
$R_2$  und  $R_3$  wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

h. zur Herstellung einer Benzimidazolyl-, Benzthiazolyl- oder Benzoxazolylverbindung der allgemeinen Formel I, in der B eine Ethylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

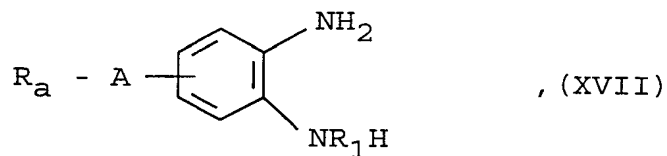
$R_a$ , A und Y wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

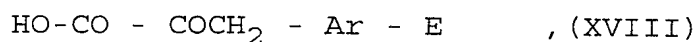
Ar und E wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

i. zur Herstellung einer Chinoxalin-2-on-Verbindung der allgemeinen Formel, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_a$ ,  $R_1$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

Ar und E wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

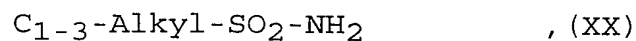
j. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Alkylsulfonylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_3$ , A, B, E, und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 10 erwähnt definiert sind und

$R_2'$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe substituiert ist, darstellt oder deren reaktionsfähigen Derivaten, mit einem Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel



umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00865

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D277/64 A61K31/425 C07D235/14 C07D409/06 C07D209/14  
C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 41 29 603 A (THOMAE GMBH DR K) 11 March 1993 see page 13; claim 1; examples 1,3-5,13,14 ---	3-15
Y	EP 0 655 439 A (LILLY CO ELI) 31 May 1995 see page 110-112; example 35 ---	3-15
Y	EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 May 1993 see page 87-90; claim 1 ---	3-15
Y	US 5 416 099 A (HARTMAN GEORGE D ET AL) 16 May 1995 see column 14-16 ---	3-15
Y	US 4 675 405 A (MUSSEY JOHN H ET AL) 23 June 1987 see column 5, line 28-37; claim 1 ---	3-15
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 1998

Date of mailing of the international search report

17.07.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00865

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>NAGAHARA T ET AL: "DEBASIC (AMIDINOARY)  PROPANOIC ACID DERIVATIVES AS NOVEL BLOOD  COAGULATION FACTOR XA INHIBITORS"  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,  vol. 37, no. 8, 15 April 1994,  pages 1200-1207, XP000608128  see the whole document  -----</p>	3-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/EP 98/ 00865****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: **1-2**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**See supplemental sheet "ADDITIONAL MATTER" PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00865

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4129603	A	11-03-1993	AU 657350 B	09-03-1995
			AU 2217892 A	11-03-1993
			CA 2077577 A	07-03-1993
			EP 0531883 A	17-03-1993
			FI 923960 A	07-03-1993
			HU 61984 A	29-03-1993
			IL 103053 A	04-08-1996
			JP 6025181 A	01-02-1994
			MX 9205064 A	01-03-1993
			NZ 244211 A	21-12-1995
			PL 295818 A	02-11-1993
			RU 2041211 C	09-08-1995
			US 5434150 A	18-07-1995
			ZA 9206700 A	04-03-1994
-----				
EP 0655439	A	31-05-1995	CA 2134192 A	13-05-1995
			JP 7188165 A	25-07-1995
-----				
EP 0540051	A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
			AU 666137 B	01-02-1996
			AU 2747092 A	06-05-1993
			CA 2081836 A	01-05-1993
			CN 1072677 A	02-06-1993
			DE 69209615 D	09-05-1996
			DE 69209615 T	09-01-1997
			DK 540051 T	06-05-1996
			ES 2088073 T	01-08-1996
			FI 924932 A	01-05-1993
			HR 921147 A	31-10-1995
			HU 65890 A	28-07-1994
			JP 5208946 A	20-08-1993
			MX 9206295 A	01-08-1993
			NZ 244936 A	26-05-1995
			PL 170312 B	29-11-1996
			US 5576343 A	19-11-1996
			US 5620991 A	15-04-1997
			ZA 9208276 A	06-05-1993
-----				
US 5416099	A	16-05-1995	US 5272158 A	21-12-1993
			AU 1441695 A	10-07-1995

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 98/00865

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5416099 A		WO 9517397 A CA 2081614 A DE 69207351 D EP 0540334 A JP 2090253 C JP 5262731 A JP 7116144 B US 5389631 A	29-06-1995 30-04-1993 15-02-1996 05-05-1993 02-09-1996 12-10-1993 13-12-1995 14-02-1995
US 4675405 A	23-06-1987	US 4581457 A AU 595848 B AU 6715587 A DK 40487 A EP 0232954 A FI 870298 A GB 2185741 A,B JP 62190159 A PT 84144 B US 4772703 A US 4904786 A	08-04-1986 12-04-1990 30-07-1987 28-07-1987 19-08-1987 28-07-1987 29-07-1987 20-08-1987 30-03-1989 20-09-1988 27-02-1990

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00865

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D277/64 A61K31/425 C07D235/14 C07D409/06 C07D209/14  
C07D495/04

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>2</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 41 29 603 A (THOMAE GMBH DR K) 11.März 1993 siehe Seite 13; Anspruch 1; Beispiele 1,3-5,13,14	3-15
Y	EP 0 655 439 A (LILLY CO ELI) 31.Mai 1995 siehe Seite 110-112; Beispiel 35	3-15
Y	EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5.Mai 1993 siehe Seite 87-90; Anspruch 1	3-15
Y	US 5 416 099 A (HARTMAN GEORGE D ET AL) 16.Mai 1995 siehe Spalte 14-16	3-15
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>2</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juni 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17. 07. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lauro, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 675 405 A (MUSSEY JOHN H ET AL) 23.Juni 1987 siehe Spalte 5, Zeile 28-37; Anspruch 1 ----	3-15
Y	NAGAHARA T ET AL: "DEBASIC (AMIDINOARY) PROPANOIC ACID DERIVATIVES AS NOVEL BLOOD COAGULATION FACTOR XA INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 8, 15.April 1994, Seiten 1200-1207, XP000608128 siehe das ganze Dokument -----	3-15

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00865

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-2   
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich   
  
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00865

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4129603 A	11-03-1993	AU 657350 B	09-03-1995
		AU 2217892 A	11-03-1993
		CA 2077577 A	07-03-1993
		EP 0531883 A	17-03-1993
		FI 923960 A	07-03-1993
		HU 61984 A	29-03-1993
		IL 103053 A	04-08-1996
		JP 6025181 A	01-02-1994
		MX 9205064 A	01-03-1993
		NZ 244211 A	21-12-1995
		PL 295818 A	02-11-1993
		RU 2041211 C	09-08-1995
		US 5434150 A	18-07-1995
		ZA 9206700 A	04-03-1994
EP 0655439 A	31-05-1995	CA 2134192 A	13-05-1995
		JP 7188165 A	25-07-1995
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A	02-06-1993
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		JP 5208946 A	20-08-1993
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		ZA 9208276 A	06-05-1993
US 5416099 A	16-05-1995	US 5272158 A	21-12-1993
		AU 1441695 A	10-07-1995



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00865

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5416099 A		WO 9517397 A	29-06-1995
		CA 2081614 A	30-04-1993
		DE 69207351 D	15-02-1996
		EP 0540334 A	05-05-1993
		JP 2090253 C	02-09-1996
		JP 5262731 A	12-10-1993
		JP 7116144 B	13-12-1995
		US 5389631 A	14-02-1995
<hr/>			
US 4675405 A	23-06-1987	US 4581457 A	08-04-1986
		AU 595848 B	12-04-1990
		AU 6715587 A	30-07-1987
		DK 40487 A	28-07-1987
		EP 0232954 A	19-08-1987
		FI 870298 A	28-07-1987
		GB 2185741 A, B	29-07-1987
		JP 62190159 A	20-08-1987
		PT 84144 B	30-03-1989
		US 4772703 A	20-09-1988
		US 4904786 A	27-02-1990
<hr/>			